# ÜBER DIE WIRKUNG VON TICLOPIDIN AUF THROMBOZYTENFUNKTION UND BLUTGERINNUNG

NORBERT PFAFF

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0047

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Angiologie
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Breddin)

# ÜBER DIE WIRKUNG VON TICLOPIDIN AUF THROMBOZYTEN-FUNKTION UND BLUTGERINNUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Norbert Pfaff
aus Neu-Isenburg

Frankfurt am Main, 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. K. Breddin
Korreferent: Prof. Dr. med. S. Seidl

Tag der mündlichen Prüfung: 6.5.83

Herrn Prof. Dr. K. Breddin danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.
Herrn Dr. Dr. C. Kirchmaier und Herrn Dr. Dr. N. Bender bin ich für ihre wertvollen Hinweise bei der Durchführung der Versuche dankbar.
Den Damen des Labors der angiologischen Abteilung, insbesondere Frau Grun und Frau Rüter, danke ich für die Hilfe bei der Einarbeitung in die Methodik sowie für die stets angenehme Zusammenarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS


1. Einleitung . . . . . 1

2. Material und Methoden . . . . . 2
2.1 Allgemeines zur Blutentnahme und Gewinnung von Plasma . . . . . 2
2.2 Bestimmung der Thrombozytenzahl . . . . . 2
2.3 Thrombozytenausbreitung . . . . . 3
2.4 Formwandel mit und ohne HaF . . . . . 5
2.5 Aggregationsmessungen . . . . . 6
2.5.1 Material und Reagenzien für Aggregationsmessungen . . . . . 6
2.5.2 PAT III . . . . . 7
2.5.3 ADP-induzierte Aggregation . . . . . 10
2.5.4 Kollagen-induzierte Aggregation . . . . . 13
2.5.5 Adrenalin-induzierte Aggregation . . . . . 15
2.6 Partielle Thromboplastinzeit (PTT) . . . . . 16
2.7 Thromboplastinzeit = Quick-Wert (TPZ) . . . . . 17
2.8 Plasmathrombinzeit . . . . . 18
2.9 Thrombinkoagulasezeit . . . . . 18
2.10 Fibrinogen . . . . . 19
2.11 Faktor VIII . . . . . 20
2.12 Plasminogen . . . . . 21
2.13 Antithrombin III . . . . . 22
2.14 Faktor VIII assoziiertes Antigen . . . . . 23
2.15 Angaben über das Medikament . . . . . 25
2.16 Dosierung . . . . . 25
2.17 Blutentnahmeprogramm . . . . . 26

3. Ergebnisse . . . . . 27
3.1 PAT III . . . . . 27
3.2 Kollagen-induzierte Aggregation . . . . . 30
3.3 ADP-induzierte Aggregation . . . . . 33
3.4 Fibrinogen . . . . . 38

4. Diskussion . . . . . 40
4.1 geschichtlicher Überblick . . . . . 40
4.2 pharmakologische Studien . . . . . 40
4.2.1 Pharmakokinetik . . . . . 40
4.2.2 Modellvorstellungen zum Wirkungsmechanismus . . . . . 40
4.3 Beschreibung der Tierversuche . . . . . 41
4.4 Beschreibung der bisher durchgeführten klinischen Studien . . 41
4.5 Eigene Befunde . . . . . 42

5. Zusammenfassung . . . . . 44

6. Anhang (Testergebnisse) . . . . . 45

7. Literaturverzeichnis . . . . . 62

# 1. EINLEITUNG

Verschiedene Untersucher (Ebihara, 1978; David, 1979; Maeda, 1979) haben in klinischen Versuchen und am Tiermodell festgestellt, daß Ticlopidin als Plättchenaggregationshemmer wirkt und eine Einsparung von Thrombozyten bei der Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufes (Herz-Lungen- Maschine) bewirkt. Bisher ist nicht hinreichend bekannt, in welchem Umfang Ticlopidin beim Mensch in Arterien oder Venen thrombosehemmend wirkt. Insbesondere wurde bisher noch keine größere klinische Studie mit Ticlopidin vorgenommen, um eine derartige antithrombotische Wirkung zu sichern.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob Ticlopidin neben der Plättchenaggregation auch eine Hemmung des Thrombozytenformwandels bewirkt bzw. eine Hemmwirkung auf die Thrombozytenausbreitung hat.

Nachdem Breddin (persönliche Mitteilung) bereits in Vorversuchen eine Senkung des Fibrinogengehaltes im Blut bei Patienten festgestellt hatte, die Ticlopidin zwei bis drei Wochen lang in einer Dosis von 2x250 mg erhalten hatten, war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit zu prüfen, inwieweit sich diese Senkung des Fibrinogenspiegels unter einer Dauermedikation mit einer täglichen Dosis von 2x250 mg Ticlopidin bestätigen ließ und ob auch andere Gerinnungsfaktoren durch die Ticlopidinmedikation beeinflußt würden.

Vier Versuchspersonen erhielten das Medikament einige Tage in einer Dosis von 3x500 mg/die.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 ALLGEMEINES ZUR BLUTENTNAHME UND GEWINNUNG VON PLASMA

Die Blutproben werden mit 3,8%-iger Natriumcitratlösung (1 Teil Na-Citrat auf 9 Teile Blut) ungerinnbar gemacht. Um Thrombinaktivierung durch Glaskontakt zu vermeiden, soll für alle Untersuchungen Kunststoffmaterial (Spritzen, Röhrchen, etc.) verwendet werden. Die Punktionsnadel soll großkalibrig (mindestens Größe 1) sein. Bei der Blutentnahme muß das Blut ohne Kraftaufwand und ohne Schaumbildung in die Spritze gelangen. Die Entnahme soll rasch erfolgen und die Gerinnung durch gute Durchmischung mit der in der Spritze vorliegenden Na-Citratlösung verhindert werden.

Plättchenreiches Plasma (PRP = Platelet rich plasma) erhält man durch Zentrifugieren der Blutprobe bei 100 g für 1,5 Minuten.

Fehlermöglichkeit:

Durch zu hochtouriges Zentrifugieren werden zu viele Thrombozyten abgeschleudert. Der Thrombozytengehalt des Plasmas wird dadurch zu gering, um bestimmte Tests, die eine Konzentration von mehr als 200 000 Thrombozyten/µl benötigen, durchzuführen.

Zur Gewinnung von plättchenarmem Plasma (PPP = Platelet poor plasma) wird die Blutprobe bei 2900 g für 10 Minuten zentrifugiert.

### 2.2 BESTIMMUNG DER THROMBOZYTENZAHL

Die Thrombozytenzählung wurde mit einem ULTRA-FLO 100 Thrombozytenzähler Clay Adams (Fa. Becton u. Dickinson) für Vollblut durchgeführt. Der ULTRA-FLO 100 Thrombozytenzähler ist bestimmt für die in-vitro-Diagnose sowohl von venösem als auch von Kapillarblut.

Reagenzien:

ULTRA-FLO Kit für die Thrombozytenbestimmung.

Inhalt: 50 vorgefüllte Behälter mit Verdünnungslösung jeweils 9,1 ml; 50 Mikropipetten je 10 µl.

Verwendungszweck: Zur Gewinnung von Blutproben und zur Präparation der Grundverdünnung 1:910, die für die Zählung der Thrombozyten im Gerät erforderlich ist.

ULTRTA-FLO-Abschirmungsflüssigkeit

Verwendungszweck: Zur zweiten Verdünnung und hydrodynamischen Fokussierung der verdünnten Probe beim Fluß durch die Blende der Zählkammer des Gerätes.

ULTRA-FLO-Thrombozytenstandard

Inhalt: 4 x 0,6 ml Fläschchen, jeweils für normale und pathologische (erniedrigte) Werte, aus stabilisierten menschlichen Erythrozyten und Thrombozyten.

Verwendungszweck: Für die Qualitätskontrolle der Ergebnisse in bezug auf Reproduzierbarkeit und Genauigkeit.

Durchführung des Tests:

Eine 10 µl-Probe Vollblut wird mit 9,1 ml Verdünnungslösung gemischt; man erhält eine Verdünnung von 1:910. Vor der Untersuchung der verdünnten Proben muß das RBC des Patientenblutes bestimmt werden. Der RBC wird in das Gerät eingegeben. Anschließend wird die gut gemischte, verdünnte Blutprobe in die Probenkammer des Gerätes gegeben und die Zählung der Thrombozyten gestartet.

Normbereich:

150 000 - 350 000 Thrombozyten/$mm^3$

## 2.3 THROMBOZYTENAUSBREITUNG

Thrombozytenausbreitung nach Marx und Mitarbeiter (1960) in der Modifikation von Breddin und Bürck (1963).

Prinzip:

Die Ausbreitung der Thrombozyten auf blutfremden Oberflächen ist abhängig von dem Stoffwechsel der Blutplättchen. Diese bleiben aufgrund der ausgelösten Pseudopodienbildung, entlang deren Fortsätze sich das Hyaloplasma ausbreitet, auf fremden Oberflächen haften. Der Vorgang dauert für ein Plättchen 1 - 3 Minuten und erlaubt Aussagen zu machen über einen gestörten Stoffwechsel der Plättchen (z.B. verminderte Ausbreitung bei vielen Thrombopathien, Spinnenformen) sowie über einen gesteigerten Umsatz (z.B. vermehrtes Auftreten von großen Ausbreitungsformen).

Material und Reagenzien:

1. Kunststoffobjektträger
2. Kaliumpermanganatlösung 0,1 N
3. 20%-ige Formollösung (Formol 40%-ig 1:1 mit einer Mischung aus 9 Teilen physiolog. Kochsalzlösung und 1 Teil 3,8%-igem Na-Citrat verdünnt)
4. Giemsa-Lösung verdünnt mit dest. Wasser 1:5 (pH zwischen 5 und 6)

5. Verdünnungs- und Spülflüssigkeit, bestehend aus 9 Teilen physiolog. Kochsalzlösung und 1 Teil einer 3,8%-igen Na-Citratlösung

6. Plättchenreiches Plasma (PRP)

Ausführung:

Das plättchenreiche Plasma wird mit der Verdünnungsflüssigkeit im Verhältnis 1:10 verdünnt und auf die Kunststoffobjektträger gegeben. Nach 30 Minuten werden die Objektträger in der Spülflüssigkeit geschwenkt, um Plasmareste, Erythrozyten und Leukozyten abzuspülen. Anschliessend erfolgt die Fixation in Formol für 5 Minuten und Abspülung unter Leitungswasser. Zur Oxidation werden die Präparate anschließend für 5 Minuten in die Kaliumpermanganatlösung gegeben und erneut mit Leitungswasser abgespült. Danach erfolgt die Färbung mit Giemsa-Lösung für 60 Minuten. Nach Abspülung und Lufttrocknung der Präparate erfolgt die Auswertung mit einem Messokular bei 400 bis 800-facher Vergrößerung.

Folgende Plättchenformen werden gefunden:

1. Riesenformen mit einem mittleren Durchmesser von mehr als 16 $\mu$m

2. Große Formen, die einen Durchmesser $> 10\ \mu$m aufweisen

3. Kleine Ausbreitungsformen mit einem Durchmesser $< 10\ \mu$m

4. Unvollständige Ausbreitungsformen und sogenannte Uebergangsformen, bei denen zwischen den Pseudopodien wenig Hyalomer ausgebildet ist

5. Spinnenformen: nicht ausgebreitete Plättchen mit meist kurzen und relativ dicken Fortsätzen

Beurteilung:

a) bei verminderter Plättchenzahl

Die Ausbreitung ist gehemmt bei allen Thrombozytopenieformen mit Bildungsstörung im Knochenmark, durch Knochenmarksschwund, Verdrängung des Knochenmarks, isolierter Hemmung der Megakaryozytopoese, bei der akuten Verbrauchskoagulopathie und bei einem Teil chronischer Verbrauchsreaktionen, sowie beim hämolytisch-urämischen Syndrom.

Eine Vermehrung großer und sehr großer Ausbreitungsformen (Linksverschiebung) findet sich bei Thrombozytopenien mit gesteigertem Plättchenumsatz, insbesondere bei vermehrtem Abbau der Thrombozyten in der Milz, z.B. bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, bei antikörperbedingten Thrombozytopenien und beim Plättchenmangel im Rahmen einer Hypersplenie, z.B. bei Leberzirrhose.

Ausbreitungshemmung und gleichzeitig Vermehrung von großen Plättchenformen kommen vor bei chronischen Verbrauchskoagulopathien, bei Vitamin-B-12-Mangel und bei Folsäuremangel.

b) bei normaler Plättchenzahl

Die Ausbreitung ist bei der Thrombasthenie gehemmt, selten bei medikamentös-allergisch oder -toxischen Thrombopathien.

Große Ausbreitungsformen finden sich bei den Riesenplättchenanomalien (Bernard-Soulier-Syndrom, May-Hegglin-Syndrom).

Die Ausbreitung ist normal bei der sog. Storage-pool-disease und bei einigen anderen Plättchendefekten mit gestörter Aggregation.

## 2.4 FORMWANDEL MIT UND OHNE HAF

Material und Reagenzien:

1. Polystyrol-Röhrchen mit einem Volumen von 12 ml

2. 6%-iger Glutardialdehyd (pH 7,4) hergestellt aus:

   1 Teil Glutardialdehyd 25%-ig (MERCK) + 3 Teile Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)

3. Leitz-Interferenz-Kontrastmikroskop (Laborlux)

4. Gewebeextrakt mit Hämostase aktivierendem Faktor (HaF) aus dem subkutanen Fettgewebe des Hausschweins (Flomen). Zur Gewinnung von HaF wird ein Teil Gewebe in vier Teilen 30 %-igem Propylalkohol bei einer Temperatur von 0 Grad Celsius homogenisiert. Dieses Homogenisat wird 30 Minuten lang bei 1000 g zentrifugiert. Hierbei bilden sich vier Schichten, von denen der Überstand der mittleren Schicht nach Kryopräzipitation den Hämostase aktivierenden Faktor enthält.

5. Thermostatgeregeltes Wasserbad

Durchführung:

In einem Wasserbad, das durch einen Thermostat auf einer konstanten Temperatur von 37 Grad Celsius gehalten wird, befinden sich

a) 6 Polystyrol-Röhrchen mit je 4 ml 6%-igem Glutardialdehyd (ph 7,4)
b) 3 Polystyrol-Röhrchen mit je 30 µl HaF
c) 4 leere Polystyrol-Röhrchen

Nach der Blutentnahme wird das Citratblut aus der Spritze in ein leeres Polystyrol-Röhrchen im Wasserbad gegeben, um eine Abkühlung des Blutes zu verhindern. Aus diesem Röhrchen pipettiert man je 1 ml Blut in die 3 leeren Röhrchen bzw. in die Röhrchen, in denen sich HaF befindet. Nach 1, 5 und 15 Minuten wird der spontane bzw. induzierte Formwandel der Thrombozyten durch Zugabe von je 4 ml Glutardialdehyd gestoppt. Die nach Zentrifugation (1,5 Minuten bei 100 g) erhaltene plättchenreiche

Glutardialdehydlösung wird bis zur Auszählung des Formwandels im Kühlschrank aufbewahrt.

Auswertung des Formwandels:

Ein Tropfen der plättchenhaltigen Glutardialdehydlösung wurde auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas abgedeckt und unter einem Interferenz-Kontrastmikroskop bei 1250-facher Vergrößerung (Ölimmersion) untersucht.

Die Thrombozyten wurden in formveränderte bzw. nicht formveränderte eingeteilt. Als Kriterium für eine Formveränderung wurde die deutliche Ausbildung von Pseudopodien zugrunde gelegt. Von jedem Präparat wurden 100 Thrombozyten ausgezählt und das Verhältnis von formveränderten zu nicht formveränderten in Prozent angegeben.

## 2.5 AGGREGATIONSMESSUNGEN

### 2.5.1 Material und Reagenzien für Aggregationsmessungen

1. Universalaggregometer der Firma Braun, Melsungen mit einem Photometer Eppendorf, 1101 M Filter 546

2. Kompensationsschreiber Eppendorf Nr. 6511 oder Omniscribe TM Recorder, Houston Instruments, Modell 858202 über Firma Braun, Melsungen

3. Meßröhrchen aus PVC, Außendurchmesser 11 mm, Länge 63 mm (Firma Greiner, Nürtingen, Bestell-Nr. 107)

4. Rotationsküvette aus PVC mit Acrylglasdeckscheiben, Innendurchmesser 18 mm, Schichtdicke 8 mm (Hersteller Braun, Melsungen)

5. Rührmagneten Durchmesser 2 mm, Länge 5 mm, Teflon überzogen, (Firma Fischer Frankfurt/Main)

6. Automatische Pipette für 10 µl

7. Adenosindiphosphat (ADP) (Böhringer, Mannheim, Bestell-Nr. 15016) Molekülmasse 427,2

8. Kollagenreagenz 'Horm', Hormonchemie München, 5 mg Kollagenfibrillen vom Pferd in 5 ml Suspension

9. Adrenalin=Suprarenin, Höchst AG, Ampullen, je 1 mg/ml, Molekülmasse 183,8

Bei dem Universalaggregometer handelt es sich um ein Zusatzgerät, das mit jedem handelsüblichen Eppendorf-Photometer gekoppelt werden kann. Es besteht aus folgenden Bauteilen:

1. Die Rotationstrommel ist in einen heizbaren Aluminiumblock eingebaut und dient zur Aufnahme der PVC-Rotationsküvette. Die Umdrehungszahl der Trommel wird durch einen drehzahlstabilisierten Motor konstant bei 20 UPM gehalten. Bei der Messung der induzierten Aggregation durch ADP, Kollagen oder Adrenalin wird das Meßröhrchen ebenfalls in den Aluminiumblock eingebracht.

2. Die Heizung des Aluminiumblocks geschieht durch einen Heizwiderstand, der die Temperatur auf den Al-Block überleitet. Die Stabilisierung der Temperatur bei 37 ± 0,5 Grad Celsius erfolgt über einen 2-Punkt-Regelkreis mit einem NTC-Widerstand als Temperaturfühler. Die Aufheizung des Al-Blocks dauert ca. 15 Minuten.

3. Eine Lochblende mit 2 mm Durchmesser befindet sich im Strahlengang, um den Lichtstrahl zu begrenzen.

4. Es wird ein Filter mit 546 nm verwendet.

## 2.5.2 PAT III

Photometrischer Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin et al. (1975)

Prinzip (s. Abb. 1 ):

0,6 ml plättchenreiches Plasma rotiert in einer Kunststoffküvette im Strahlengang eines Photometers mit 20 U/min. Die Aggregation der Thrombozyten bewirkt eine Veränderung der optischen Dichte, die mit einem Kompensationsschreiber fortlaufend registriert wird.

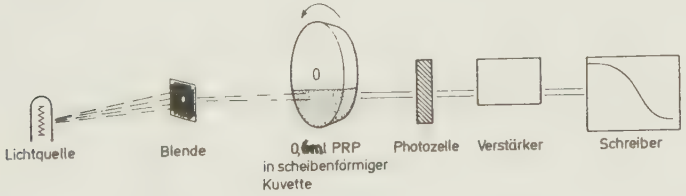



Abb 1. Photometrischer Plättchenaggregationstest PAT III

Ausführung:

Nach Geräteabgleich zwischen Photometer und Extinktionsschreiber werden 0,6 ml PRP in die Rotationsküvette pipettiert und diese in den Strahlengang des Photometers eingebracht. Das Photometer wird auf eine Extinktion

von 0,9 eingestellt und der Papiervorschub des Schreibers gestartet (Papiervorschub 1 cm/min).
Die Messung der Aggregation sollte 90 Minuten nach der Blutentnahme gestartet werden. Die Dauer der Messung beträgt 10 Minuten.

Auswertung der Aggregationskurve

Folgende Parameter werden gemessen (s. Abb. 2):

Winkel $\alpha_1$: zwischen der Horizontalen und der Tangente am flach verlaufenden Anfangsteil der Kurve ('primäre Aggregation').

Winkel $\alpha_2$: zwischen der Horizontalen und der Tangente am steil verlaufenden Kurventeil ('maximale Aggregationsgeschwindigkeit).

Tr (Reaktionszeit): Zeit in Minuten vom Start der Rotation bis zum Beginn der maximalen Aggregation am Schnittpunkt der Tangenten von Winkel

A max (Maximalamplitude): Differenz zwischen der Ausgangsextinktion und maximaler Extinktion, angegeben in Registerpapiereinheiten x 1000.

Berechnung des Quotienten $Q = \frac{\alpha_1 \text{ oder } \alpha_2}{Tr}$

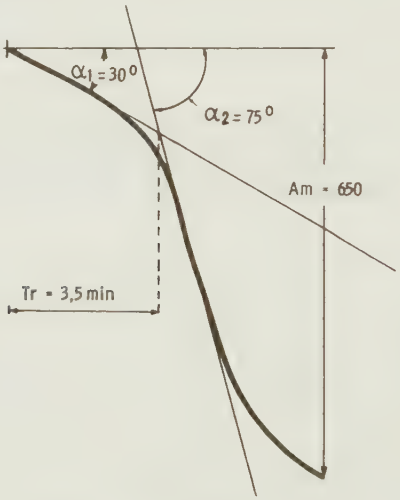



Abb 2. Auswertung der PAT-III-Kurven

Normalwerte:

$\alpha_1$ oder $\alpha_2 < 40^\circ$
Tr $> 10$ min
Q $< 10{,}0$

Fehlermöglichkeiten:

1. Die Messung des PAT-III wird nicht nach 90 Minuten vorgenommen
2. Eigentrübung des PRP
3. Beimengungen von Erythrozyten
4. Thrombozytenzahl im PRP $< 200\,000/\mu l$
5. Polyglobulie
6. Fehler bei der Blutentnahme
7. PRP wurde bis zur Messung nicht bei Zimmertemperatur aufgehoben.

Beurteilung (s. Abb. 3):

Nicht aggregierendes PRP (Normalbefund bei jüngeren Normalpersonen) zeigt einen kleinen Winkel $\alpha_1$. $\alpha_2$ und Tr sind nicht messbar. Da die Rotation bei fehlender Aggregation nach 10 Minuten abgebrochen wird, wird Tr $> 10$ Minuten und Q demnach $< 4{,}0$, meist $< 1{,}0$.
Die gesteigerte Aggregation ist charakterisiert durch einen Winkel $\alpha_2 > 40^\circ$ und ein Tr $< 10$ Minuten. Je größer $\alpha_1$ u. je kürzer Tr, desto stärker ist die Spontanaggregation des untersuchten PRP. $\alpha_2$/Tr wird im Extremfall $> 25$.

Abb 3. PAT III; Kurvenbeispiele

### 2.5.3 ADP-induzierte Aggregation

Ausführung:

1 ml PRP wird in ein Meßröhrchen pipettiert und ein Rührmagnet zugegeben. Das Meßröhrchen wird in den auf 37 Grad Celsius temperierten Aluminiumblock des Photometers gesteckt und das Photometer auf eine Extinktion von 0,9 eingestellt. Nach Einschalten des Magnetrührers werden 10 µl der aggregationsauslösenden Substanz in einer Konzentration zugesetzt, die 100fach höher ist als die gewünschte Endkonzentration im PRP. Der Messvorgang sollte nach Erreichen der Maximalamplitude noch 5 Minuten weitergeführt werden.

Auswertung (s. Abb. 4)

Folgende Parameter sind von Interesse:

Die Maximalamplitude, das eventuelle Auftreten einer zweiten Aggregationswelle und das Ausmaß der Desaggregation in Prozent.

Normalwerte:

Winkel $\alpha$ $80^{\circ} \pm 9^{\circ}$
Maximalamplitude (A max) $331 \pm 165$

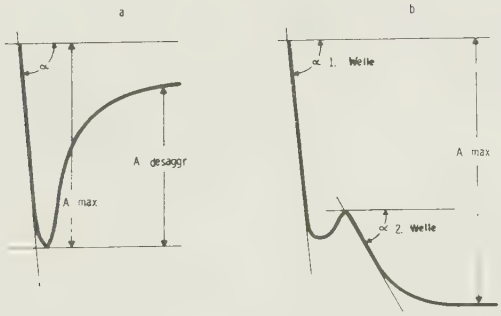



Abb 4. ADP-induzierte Aggregation; Auswertung der Kurven

Beispiel a)

Winkel $\alpha$ (Maximale Aggregationsgeschwindigkeit) 80°. Maximalamplitude 450. Desaggregation 78%. Dieses Beispiel entspricht einer verminderten Aggregationsneigung etwa nach Aspirineinnahme, wenn die Untersuchung 1 Stunde oder später nach Blutentnahme erfolgte. Es entspricht einem Normalbefund 20-30 Minuten nach Blutentnahme.

Beispiel b)

Winkel $\alpha$ der 1. Welle 86°. Winkel $\alpha$ der 2. Welle 62°. Maximalamplitude 600. Das Beispiel zeigt eine Normalkurve bei der Untersuchung eine Stunde nach Blutentnahme.

Zwei Kurvenbeispiele zur ADP-induzierten Aggregation siehe Abb. 5.

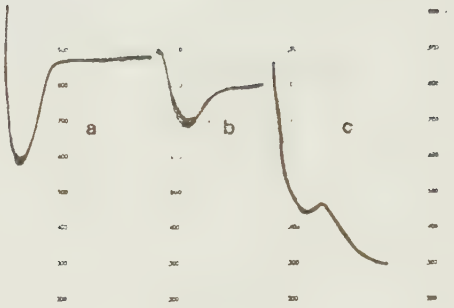



Abb 5. ADP-induzierte Aggregation; Kurvenbeispiele

Kurvenbeispiele:

a) Weitgehende Desaggregation nach Aspirineinnahme
b) Teilweise Desaggregation bei erworbener Thrombozytopathie (Urämie)
c) Normalkurve

Die Kurven wurden 100 Minuten nach Blutentnahme gewonnen.

## 2.5.4 Kollagen-induzierte Aggregation

Die Ausführung ist die gleiche wie bei der ADP-induzierten Aggregation.

Folgende Parameter werden gemessen (s. Abb. 6 ):

Zeit bis zum Beginn der Aggregationswelle (Tr), die Maximalamplitude (A max) und der Winkel der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit ($\alpha_2$).

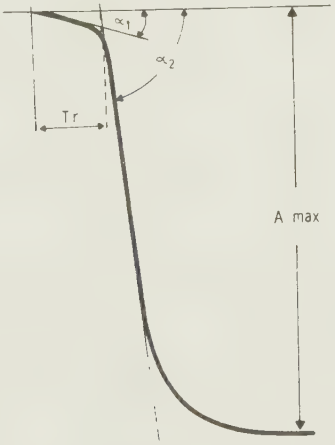



Abb 6. Auswertung der Kollagen-induzierten Aggregation

Normalwerte:

Winkel $\alpha_2$ $83^{\circ} \pm 3^{\circ}$
Maximalamplitude (A max) $494 \pm 105$

Beurteilung:

Bei Kranken mit Thrombozytenfunktionsdefekten und bei Patienten, die Acetylsalicylsäure eingenommen haben, findet sich eine stark verminderte Maximalamplitude oder die Aggregationswelle fehlt völlig (s. Abb. 7).

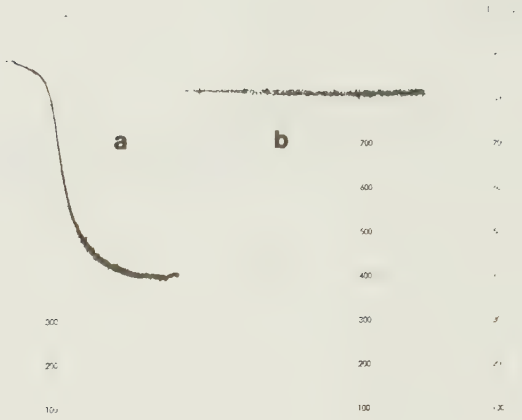



Abb 7. Kollagen-induzierte Aggregation; Kurvenbeispiele

Kurvenbeispiele:

a) Normalkurve,
b) fehlende Aggregation nach Aspirineinnahme

## 2.5.5 Adrenalin-induzierte Aggregation

Die Ausführung ist die gleiche wie bei der ADP-induzierten Aggregation.

Auswertung (s. Abb. 8 ).

Bei der Adrenalin-induzierten Aggregation interessieren der Winkel der ersten Aggregationswelle, die Maximalamplitude, und ob eine zweite Aggregationswelle auftritt.

Normalwerte:

Winkel $\alpha$ 1. Welle $76^{\circ} \pm 6^{\circ}$
Amplitude 1. Welle $225 \pm 76$
Winkel $\alpha$ 2. Welle $49^{\circ} \pm 30^{\circ}$

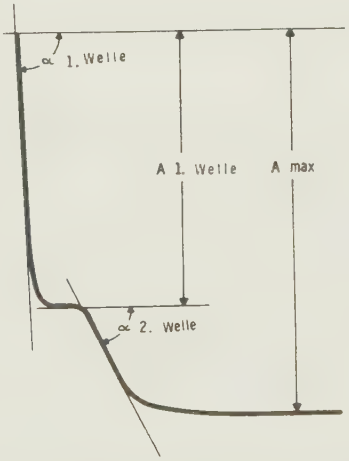



Abb 8. Auswertung der Adrenalin-induzierten Aggregation

Auswertung der Kurven:

Normalerweise findet sich eine Aggregationswelle mit beträchtlicher Maximalamplitude, in der Regel schließt sich an die 1. Aggregationswelle eine zweite an. Bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsdefekten oder Patienten, die Acetylsalicylsäure eingenommen haben, fehlt die 2. Aggregationswelle (s. Abb. 9).

Abb 9. Adrenalin-induzierte Aggregation: (Endkonzentration 5 x $10^{-6}$ M)

Kurvenbeispiele:

a) Normale Aggregation
b) Fehlen der 2. Welle nach Einnahme eines Aggregationshemmers (ASS-Effekt).

Untersuchungen 100 Minuten nach Blutentnahme

## 2.6 PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (PTT)

Es handelt sich hierbei um einen Suchtest bei Verdacht auf Vorliegen einer Blutgerinnungsstörung.

Prinzip:

Nach Zugabe von Cephalin wird die Rekalzifizierungszeit eines oberflächenaktivierten Plasmas bestimmt. Die Methode fällt bei Störungen der Thrombokinasebildung (Faktor VIII - XII) wie auch bei Mangelzuständen der Faktoren II - VII abnorm aus.

Reagenzien:

1. Plättchenarmes Citratplasma

2. $CaCl_2$-Lösung 1/40 m (Vorwärmen im Wasserbad)

3. Kaolinsuspension (2 g auf 50 ml physiolog. Kochsalzlösung)

4. Cephalinsuspension 1:100

Zunächst wird ein sogenanntes 'partielles Thromboplastinreagens' hergestellt, indem man gleiche Teile einer Kaolinsuspension und des Cephalin zusammengibt und gut durchmischt.

In zwei Fiolaxröhrchen (Ø 8 mm), die in das 37 Grad Wasserbad eingestellt werden, gibt man je 0,2 ml des 'Kaolin- Cephalinreagenz' bzw. 'Partiellen Throboplastinreagenz' und 0,2 ml des scharf zentrifugierten Patientenplasmas. Das Gemisch wird kurz aufgeschüttelt und drei Minuten bei 37 Grad inkubiert. Dann gibt man mit der Tuberkulinspritze 0,2 ml der vorgewärmten $CaCl_2$-Lösung zu und setzt gleichzeitig die Stoppuhr in Gang. Die Bestimmung der Gerinnungszeit mit der Platindrahtöse erfolgt in üblicher Weise. (Der Gerinnungseintritt zeigt sich oft als Flockung.)

Normalwerte:

bis 45 Sekunden

## 2.7 THROMBOPLASTINZEIT = QUICK-WERT (TPZ)

Prinzip:

Die Thromboplastinzeitbestimmung erfaßt die Faktoren der sogenannten zweiten Gerinnungsphase.

Versetzt man Zitratplasma mit einer optimalen Menge Gewebsthrombokinase und Calcium, so ist die Gerinnungszeit von den Faktoren II, V, VII und X abhängig.

Ausführung:

Zitratplasma wird durch Zugabe von $CaCl_2$ und Gewebsthrombokinase zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit wird gestoppt und der Quickwert auf einer Eichkurve abgelesen.

Erstellen der Eichkurve:

Frisches Zitratplasma von 5-10 Normalpersonen wird gemischt (=100%-Wert) und anschließend so mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, daß Quickwerte von 75, 50, 25 und 10% der Norm ermittelt werden können:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Plasma | 1,0 | 0,75 | 0,5 | 0,25 | 0,1 |
| physiol. NaCl | 0 | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 0,9 |
| % der Norm | 100 | 75 | 50 | 25 | 10 |

Für jede Plasmaverdünnung wird die Thromboplastinzeit durch Mehrfachbestimmung ermittelt. Die Ergebnisse werden auf Millimeterpapier einge-

zeichnet, wobei auf der Abszisse die Verdünnung und auf der Ordinate die Thromboplastinzeit in Sekunden angegeben wird.

Normalbereich:

70 - 100 % der Norm

## 2.8 PLASMATHROMBINZEIT

Reagenzien:

Für die Untersuchung wird standardisiertes, lyophil getrocknetes Thrombin - meist aus Rinderplasma - verwendet (Behringwerke).

Eine Flasche enthält 30 Int. Einheiten (IU) Thrombin und wird mit 1 ml dest. Wasser gelöst. Diese Stammlösung wird unmittelbar vor Beginn der Bestimmung 1:10 mit Diäthylbarbiturat-Acetat- Puffer-Lösung (pH 7,6) verdünnt.

Weiterhin benötigt man Citratplasma:

9 Teile Blut + 1 Teil 3,8%-ige Natriumcitratlösung werden 10 Minuten bei 3500 U/Min. zentrifugiert.

Testprinzip:

0,1 ml Citratplasma + 0,1 ml Pufferlösung werden 20 - 30 Sekunden bei 37 Grad Celsius inkubiert. Durch Zusatz von 0,1 ml Test-Thrombin-Gebrauchslösung wird das Citratplasma koaguliert; die Gerinnungszeit wird registriert.

Mit diesem Test wird nur die Endphase des Gerinnungsablaufs erfasst, also die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin mit Hilfe des Thrombins.

Normbereich:

17 - 24 Sekunden

## 2.9 THROMBINKOAGULASEZEIT

Reagenzien:

Bei der Thrombinkoagulase handelt es sich um einen aktivierten Molekülkomplex aus Staphylokoagulase und Prothrombin.

Thrombokoagulasereagenz: 1 Flasche Thrombinkoagulase wird in 0,5 ml bidest. Wasser gelöst.

Citratplasma: 9 Teile Venenblut und 1 Teil Natrium-Citratlösung 0,1 mol/l, werden 10 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert.

Testprinzip:

0,2 ml Citratplasma (1:10) werden nach 2-minütiger Inkubation bei 37 Grad Celsius durch Zugabe von 0,2 ml Thrombinkoagulasereagenz zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit wird registriert.

Die Thrombinkoagulasezeit fällt normal aus, wenn eine eventuell festgestellte Thrombinzeitverlängerung durch Heparin bedingt ist.

Normbereich:

unter 18 Sekunden

## 2.10 FIBRINOGEN

### Fibrinogenbestimmung nach Clauss (modifiziert)

Reagenzien:

1. Fiolax-Glasröhrchen (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)
2. Thrombin 400 I.E./ml (Topostasin 'Roche', Flascheninhalt (3000 I.E.) wird mit 7,5 ml Michaelis-Puffer pH 7,3 gelöst = 400 IE /ml)
3. Verdünnungslösung, bestehend aus 1 Teil 3,8%-igem Natriumcitrat und 9 Teilen Michaelis-Puffer pH 7,3.
4. Citratplasma (1 Teil 3,8%-iges Natriumcitrat + 9 Teile Venenblut, 10 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert), 1:10 verdünnt.

Durchführung der Tests:

Citratplasma wird mit 1:10 Puffer-Citrat-Mischung verdünnt. In ein Fiolax-Röhrchen im 37 Grad Celsius Wasserbad pipettiert man 0,2 ml Plasma 1:10 verdünnt. Nach 1 Minute erfolgt Zugabe von 0,2 ml Thrombin 400 I.E./ml.
In gleichmäßigem Rhythmus wird eine platinlegierte Öse durch den Testansatz gezogen bis der erste Fibrinfaden hängenbleibt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt und auf einer Eichtabelle der entsprechende Fibrinogengehalt in mg% abgelesen. Bei hohen Fibrinogenwerten und Gerinnungszeiten unter 4 Minuten muß das Plasma stärker, bei niedrigen Werten und Gerinnungszeiten über 25 Minuten sollte es weniger oder garnicht verdünnt werden.

Normbereich:

200 - 500 mg%

## 2.11 FAKTOR VIII

Reagenzien:

(Fa. Böhringer, Mannheim)

1. Faktor-V-VIII-Mangelplasma (Reagenz I)

2. Faktor-V-Mangelplasma (Reagenz II)

3. Cephalin wird jeweils mit 2 ml bidest. Wasser gelöst.

4. Kaolinsuspension (2 ml), unverdünnt

5. Imidazolpufferkonzentrat pH 7,4 (5 ml)

   - Verdünnung mit 1+9 Aqua bidest.

6. Calciumchlorid 0,033 mol/l, unverdünnt

7. Citratplasma

   - 1 Teil Natriumcitrat 0,1 mol/l + 9 Teile Venenblut bei 3500 U/min zentrifugiert.

Durchführung der Tests:

Calciumchlorid 0,033 mol/l wird auf 37 Grad Celsius vortemperiert.

Citratplasma (1:10) wird mit Imidazolpuffergebrauchslösung verdünnt.

In ein Reagenzglas werden einpipettiert und vorsichtig gemischt:

0,1 ml Citratverdünnung (1:10)

0,1 ml Reagenz I

0,1 ml Reagenz II

0,1 ml Cephalin

0,1 ml Kaolinsuspension

Diese Mischung wird genau 3 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert. Anschließend erfolgt die Zugabe von 0,1 ml Calcium-Chlorid (37 Grad Celsius). Der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts wird gestoppt.

Zur Umrechnung des Sekundenwertes in % Faktor VIII ist eine Eichkurve erforderlich, die aus 5-10 Citratplasmen gesunder Spender aufgestellt wird, die zu gleichen Teilen gemischt werden. Dieses Mischplasma wird mit Imidazolpuffer-Gebrauchslösung folgendermaßen verdünnt:

| Verdünnungsfaktor | 1:10 | 1:20 | 1:40 | 1:100 | 1:200 | 1:1000 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Faktor-VIII-Gehalt | 100% | 50% | 25% | 10% | 5% | 1% |

Von jeder Verdünnung wird der Faktor-VIII-Gehalt durch Doppel- bzw. Dreifachbestimmung ermittelt. Die gefundenen Mittelwerte werden auf doppelt logarithmisches Papier aufgetragen. Durch die Punkte wird die Eichkurve gelegt.

Normbereich:

70 - 200 %

## 2.12 PLASMINOGEN

Die Bestimmungsmethoden mit spezifischen synthetischen chromogenen Substraten ermöglichen eine enzymatische Erfassung der Gerinnungsfaktoren, soweit sie auf der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beruhen. Bei der Plasminogenbestimmung wird Streptokinase im Ueberschuß zu verdünntem PPP gegeben. Der dabei entstehende enzymatisch aktive Komplex mit Plasminogen katalysiert die Abspaltung p-Nitroanilin von S 2251. Die Messung erfolgt bei 37 Grad Celsius in Halbmikroküvetten, Filter 450 nm, durch Abstoppen der Reaktion mit Essigsäure als Endpunktmessung.

Reagenzien:

1. S 2251 (Molekulargewicht 551,5) - Der Fläschcheninhalt (25 mg) wird in 15 ml sterilem aqua dest. gelöst (= 3 mol/l). Vor Gebrauch werden 2 Teile der Lösung mit 5 Teilen Tris-Puffer pH 7,4 verdünnt und auf 37 Grad Celsius vorgewärmt.

2. Streptokinase: Behring 100000 IU/ml wird in 10 ml aqua dest. gelöst.

3. Tris-Puffer pH 7,4 :

   Tris 6,1 g (50 mmol/l) + NaCl 0,7 g (12 mmol/l) + aqua dest. 800 ml werden mit HCl 1 N bei Zimmertemperatur auf pH 7 eingestellt und auf 1000 ml aqua dest. aufgefüllt.

4. Essigsäure 50 % :

   1 Teil konz. Essigsäure + 1 Teil physiolog. Kochsalzlösung.

5. PPP aus Citratblut

Die erhaltenen Meßwerte können entweder in Prozent der Normalaktivität oder als Einheiten pro ml des entsprechenden Proteins oder Gerinnungsfaktors ausgedrückt werden.

Durchführung der Tests:

200 µl PPP werden 1:40 mit Tris-Puffer pH 7 verdünnt; Die Inkubation bei 37 Grad Celsius beträgt 2 - 6 Minuten.

100 µl Streptokinase 10000 IU/ml werden zugegeben und nach Durchmischung 10 min bei 37 Grad Celsius inkubiert.

700 µl S 2251/Tris-Gemisch wird gemischt und 3 min inkubiert.

100 µl 50%-ige Essigsäure wird hinzugegeben, gemischt und gegen Leerwert abgelesen.

Normbereich:

Leerwert 600 µl NPPP 1:40 mit Tris-Puffer verdünnen,

100 µl Essigsäure 50%-ig

400 µl aqua dest. mischen. Dies entspricht 100%.

## 2.13 ANTITHROMBIN III

Reagenzien:

1. M-Partigen-Immundiffusionsplatten (Fa. Behringwerke,Marburg) enthalten in einer gebrauchsfertigen Agargelschicht monospezifisches Antiserum gegen das auf dem Etikett angegebene Plasmaprotein.

2. Protein-Standard-Plasma (human) für die quantitative immunologische Bestimmung von AT III:

   Der Inhalt einer Flasche wird in genau o,5 ml dest. Wasser gelöst. Die Herstellung der vorgeschriebenen Verdünnungen 1:4, I:2 und 1:1 (unverdünnt) erfolgt mit physiologischer Kochsalzlösung.

3. Kontroll-Plasma (human):

   Der Inhalt einer Flasche wird in genau 0,5 ml dest. Wasser gelöst.

4. Plasmaprobe:

   Citratplasma (9 Teile Venenblut + 1 Teil 0,1 mol/l Natriumcitrat), wird 10 min. bei 3500 U/min zentrifugiert.

Durchführung der Tests:

Die Auftragsstellen 1-3 werden mit je 0,005 ml der angegebenen Protein- Standard-Lösungen I,II,III bzw. Standardverdünnungen 1:4, 1:2, 1:1 gefüllt.

In die Auftragsstelle 4 kann das Kontrollplasma (human) für Partigen eingetragen werden.

Die restlichen Auftragsstellen sind für die zu untersuchenden Plasmaproben vorgesehen.

Die Agargelschicht darf hierbei nicht beschädigt werden. Nach dem Beschicken der Platten bleiben diese bei Raumtemperatur verschlossen 2 Tage stehen.

Auswertung:

Die Durchmesser der entstandenen Präzipitatringe werden auf 0,1 mm genau ausgemessen. Die quadrierten Ringdurchmesser der mit den Standardverdünnungen erhaltenen Präzipitate werden auf linearem Millimeterpapier als Punkte der Konzentration aufgetragen.

(Abszisse: Antigen-Konzentration in mg/100 ml; Ordinate: Quadrate der Ringdurchmesser in Quadratmillimeter.)

Die Konzentration des jeweiligen Protein-Antigens in den eingesetzten Plasmaproben kann dann unmittelbar auf der Geraden abgelesen werden.

Normbereich:

20 - 40 mg/100 ml

## 2.14 FAKTOR VIII ASSOZIIERTES ANTIGEN

Die quantitative Bestimmung des Faktor VIII assoziierten Antigens erfolgt mit dem Elektroimmunassay nach Laurel. Diese Methode beruht darauf,daß zwischen dem Faktor VIII-Antigen und dem Faktor VIII Antikörper ein langgestrecktes Immunpräzipitat entsteht,dessen Fläche bei Verwendung eines definierten Volumens der Testsubstanz der Antigenkonzentration proportional ist.

Reagenzien:

1. 15 µl Citratplasma (9 Teile Venenblut + 1 Teil 0,1 mol/l Natriumcitrat), 10 min. bei 3500 U/min zentrifugiert.

2. Barbitalpuffer pH 8,6:

   41,2 g Barbital-Na (5,5 Diäthylbarbitursäure Na-Salz) Art. 6318

   8,0 g Barbital (5,5 Diäthylbarbitursäure) Art. 276

   wird mit aqua dest. auf 10 l aufgefüllt. Die Ionenstärke dieses Puffers beträgt 0,02.

3. Färbelösung:

   50 g Brillantblau

   4,5 l Äthanol 96 %

1 l Eisessig

4,5 l dest. Wasser

vor Gebrauch filtrieren.

4. Lösungsmittel zum Entfärben des Untergrunds

4,5 l Äthanol 96 %

1 l Eisessig

4,5 l dest. Wasser

5. Filterpapier 2043 b (Mgl.) der Fa. Schleicher & Schüll

Für die Elektrophorese : 45x80 mm

Zum Trocknen: 45x45 mm

6. Agar:

0,8 g Agarose Behring in 100 ml Puffer lösen.

0,5 ml Anti-AHG von Kaninchen (Behringwerke AG, Marburg) werden dazugegeben.

Anti-AHG (Faktor VIII) assoziiertes Protein im Serum wird durch Immunisierung von Kaninchen mit gereinigtem AHG (antihämophiles Globulin) gewonnen. Es enthält präzipitierende Antikörper gegen menschlichen Faktor VIII.

Testprinzip:

Der Agar wird gelöst, dann in ein auf 56 Grad Celsius erwärmtes Wasserbad eingestellt. Bei dieser Temperatur wird das Antiserum zugegeben. Mit einer 10 ml Pipette werden je 10 ml des flüssigen Agars auf eine numerierte Glasplatte (6,5x10 mm) gegeben. Nach dem Erstarren des Agars werden auf jede Platte 6 Auftragsstellen mit einem Durchmesser von 4 mm gestanzt.

Auf jeder Platte wird ein Normalserum mitgeführt. Das Patientenserum wird im Verhältnis 1:2 mit NaCl-Lösung verdünnt. 15 µl davon werden in ein vorgestanztes Loch mit der Hamilton- Pipette aufgetragen. Die Glasplatten werden in eine Elektrophoresekammer gelegt, die mit Puffer gefüllt wird. Filterpapier wird an beiden Enden der Platte angelegt. Die Elektrophoresen laufen 16 Stunden (2-3 Volt/cm). Anschliessend werden sie für 2 Stunden in NaCl-Lösung gelegt.

Die Gelplatten werden dann mit Filterpapier bedeckt und getrocknet. Anschliessend wird das Papier entfernt und die Platten werden in Brillantblaulösung gefärbt. Das Entfärben geschieht mit der Entfärbelösung.

Bei Normalpersonen ändern sich die biologische Aktivität und die immunologisch bestimmbare Menge von Faktor VIII gleichsinnig. Der Quotient aus biologischer Aktivität (ermittelt aus den gefundenen Meßwerten der Patientenplasmen, die auf einer erstellten Eichkurve abgelesen werden und als Prozent der Norm angegeben werden) und dem immunologischen - dem Prozent der Norm bestimmten - Wert liegt um 1,0.

Normbereich:

Assoziiertes Protein/biologische Aktivität = 100/100 = 1

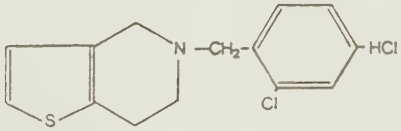
## 2.15 ANGABEN üBER DAS MEDIKAMENT

Herstellerfirma:

LABAZ GmbH, Pharmazeutische Präparate, Erkrath

Chemische Zusammensetzung:

1 Dragee enthält 250 mg Ticlopidinhydrochlorid




5 - (2 - chlorobenzyl) - 4.5.6.7. - tetrahydrothieno (3.2. - C) pyridine hydrochloride

Molekulargewicht: 300,25

## 2.16 DOSIERUNG

Elf freiwillige Probanden nahmen 2x250 mg Ticlopidin pro Tag über einen Zeitraum von 9-11 Tagen ein. Eine Patientin bekam dieselbe Dosis während 33 Tagen.

Bei zwei Probanden wurde zunächst mit einer täglichen Dosis von 3 x 500 mg begonnen, diese wurde jedoch vom 7.-14. Tag auf 3 x 250 mg reduziert.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen betrug die Dosis 3 x 500 mg pro Tag über einen Zeitraum von 6 bzw. 9 Tagen.

Aufgrund der im Anhang aufgeführten unerwünschten Wirkungen konnten einige Probanden die Testreihe nicht bis zum Ende durchführen; die Medikamenteneinnahme wurde frühzeitig abgebrochen.

## 2.17 BLUTENTNAHMEPROGRAMM

Nachdem zwei Nullwerte von jeweils 20 ml Venenblut vor Medikamenteneinnahme entnommen worden war, wurde nach folgendem Entnahmeprogramm vorgegangen:

| Tag | Uhrzeit |
|---|---|
| 3. - 4.Tag | zwei Stunden nach Einnahme der Morgendosis |
| 5. - 6.Tag | zwei Stunden nach Einnahme der Morgendosis |
| 7. - 9.Tag | zwei Stunden nach Einnahme der Morgendosis |
| 10.-14.Tag | zwei Stunden nach Einnahme der Morgendosis |

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1 PAT III

Bei der Spontanaggregation der Thrombozyten kommt es bei der Mittelwertberechnung am 2.-3. Tag zu einem starken Abfall des $\alpha_1$-Winkels, der dann im weiteren Verlauf des Versuchs stetig bis ca. 60% des Wertes vor Medikamenteneinnahme ansteigt (s. Tab. 1 und Abb. 10).

Aufgrund der Einzelergebnisse muß man bei der Interpretation der Kurven allerdings differenzieren:

Bei den Probanden, bei denen vor Medikamenteneinnahme bereits eine Spontanaggregation stattfand, konnte man eine stetige Reduzierung der spontanen Plättchenaggregation beobachten.

Nur bei einem der insgesamt sieben Probanden wurde am 10. Tag wieder ein größerer $\alpha_1$-Winkel gemessen.

Bei dieser Patientin schwankten die Werte erheblich während der Dauer der Medikamenteneinnahme.

| $\alpha_1$ | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 11,4 | 6,8 | 7 |
| 2.-4. Tag | 2,1 | 1,7 | 9 |
| 5.-6. Tag | 3,9 | 8,7 | 9 |
| 7.-8. Tag | 6,0 | 6,1 | 9 |
| 9.-11.Tag | 6,4 | 7,1 | 8 |

Tabelle 1

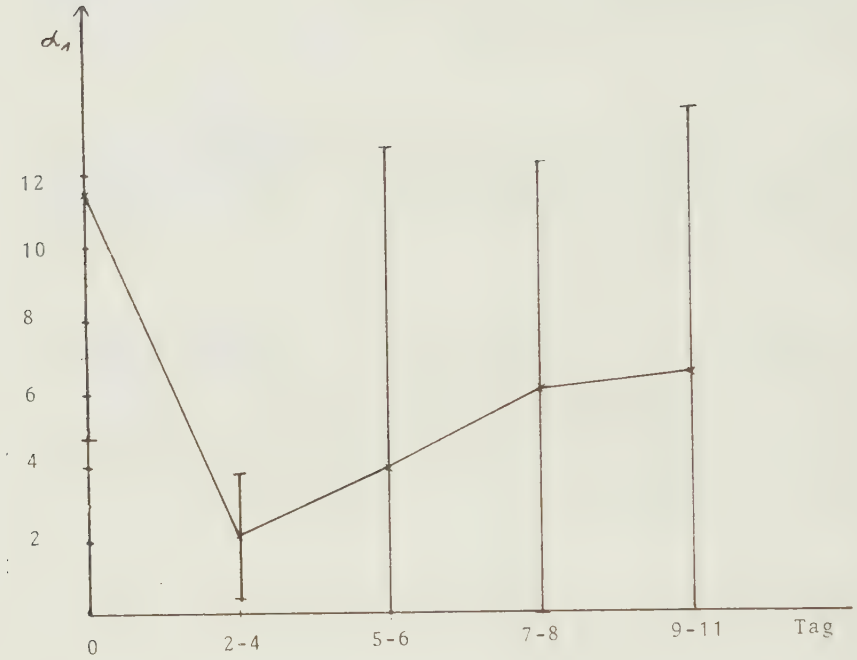



Abb 10. PAT III; $\alpha$-Winkel

Der Quotient aus dem größeren $\alpha$-Winkel und der Tr-Zeit (=Q) sinkt entsprechend dem Vorhandensein eines $\alpha_2$-Winkels in der Mittelwertberechnung zu Beginn der Einnahme stark ab, um dann wieder einen leichten Anstieg zu zeigen (s. Tab. 2 und Abb. 11).

| Q | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 4,3 | 4,6 | 7 |
| 2.-4. Tag | 0,2 | 0,2 | 9 |
| 5.-6. Tag | 0,4 | 0,9 | 9 |
| 7.-8. Tag | 0,6 | 0,6 | 9 |
| 9.-11.Tag | 0,6 | 0,7 | 8 |

Tabelle 2

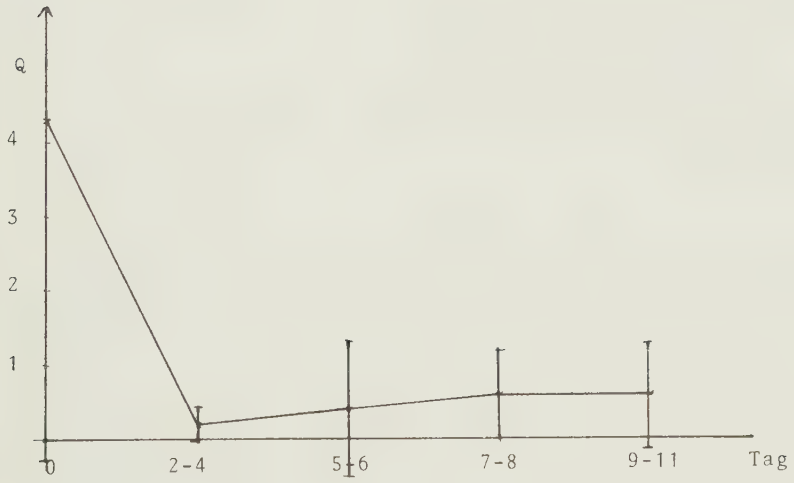



Abb 11. PAT III; Q-Wert

Bei drei von sieben untersuchten Probanden zeigt sich überhaupt nur ein $\alpha$-Winkel beim Nullwert, der bereits am zweiten Tag nach Medikation verschwunden ist.

Bei diesen drei Personen verlängert sich die Tr-Zeit von ca. 6 Minuten auf Werte $>10$.

Bei vier Probanden war eine deutliche Verminderung der Maximalamplitude ab dem zweiten Tag feststellbar (s. Anhang).

## 3.2 KOLLAGEN-INDUZIERTE AGGREGATION

Bei der Maximalamplitude ist ein ständiger Abfall auf ca. die Hälfte des Ausgangswertes zu verzeichnen (Tab. 3 und Abb. 12).

| Max. Ampl. | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 694,0 | 71,5 | 16 |
| 2.-4. Tag | 492,5 | 335,6 | 16 |
| 5.-6. Tag | 480,0 | 304,0 | 12 |
| 7.-8. Tag | 487,0 | 262,0 | 10 |
| 9.-11.Tag | 268,1 | 175,0 | 11 |

Tabelle 3

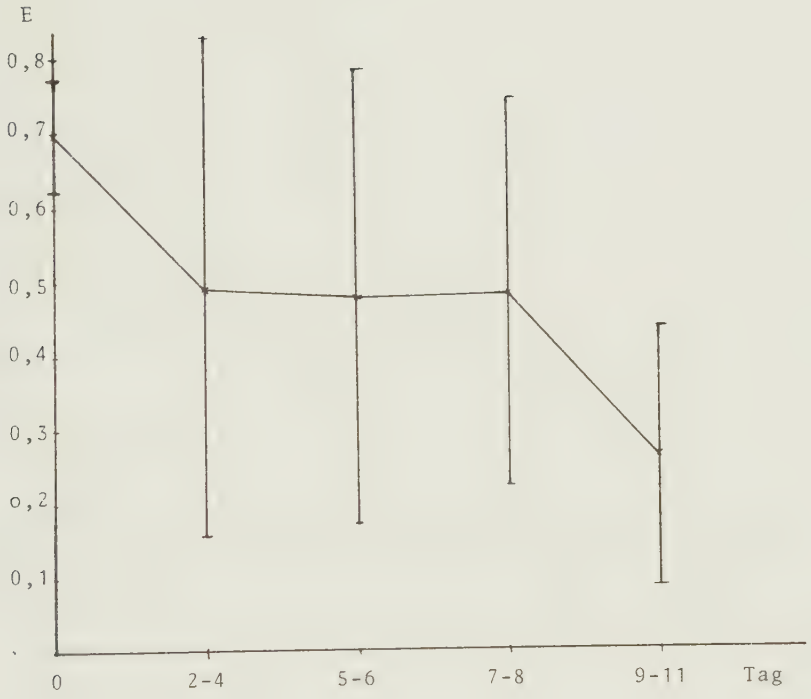



Abb 12. Kollagen-induzierte Aggregation; Maximalamplitude 1. Welle

Die Desaggregation steigt von anfänglich 0 auf durchschnittlich 30% (Tab. 4 und Abb. 13).

| Desaggr. | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 | 16 |
| 2.-4. Tag | 0 | 0 | 16 |
| 5.-6. Tag | 16,4 | 13,1 | 12 |
| 7.-8. Tag | 21,7 | 19,3 | 10 |
| 9.-11.Tag | 30,1 | 23,0 | 11 |

Tabelle 4

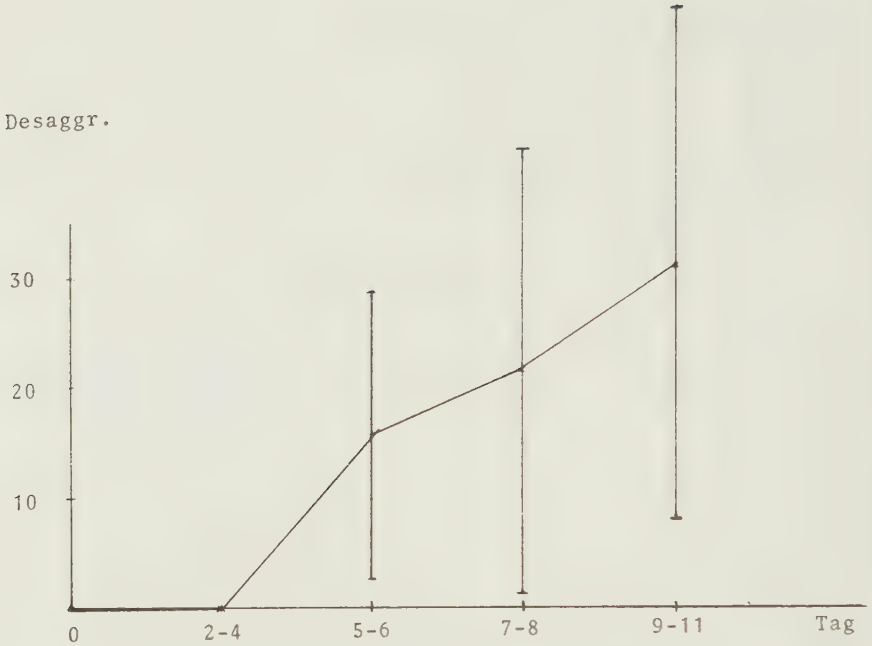



Abb 13. Kollagen-induzierte Aggregation, Desaggregation

Der $\alpha_1$-Winkel verringert sich am 2.-4. Tag von 27 Grad (=Nullwert) auf 18 Grad. Er stabilisiert sich bis zum 7.-8. Tag und fällt dann weiter auf 13 Grad ab (Tab. 5 und Abb. 14).

| $\alpha_1$ | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 27 | 14,5 | 16 |
| 2.-4. Tag | 18 | 9,0 | 16 |
| 5.-6. Tag | 18 | 9,3 | 12 |
| 7.-8. Tag | 18 | 8,8 | 10 |
| 9.-11.Tag | 13 | 8,4 | 11 |

Tabelle 5

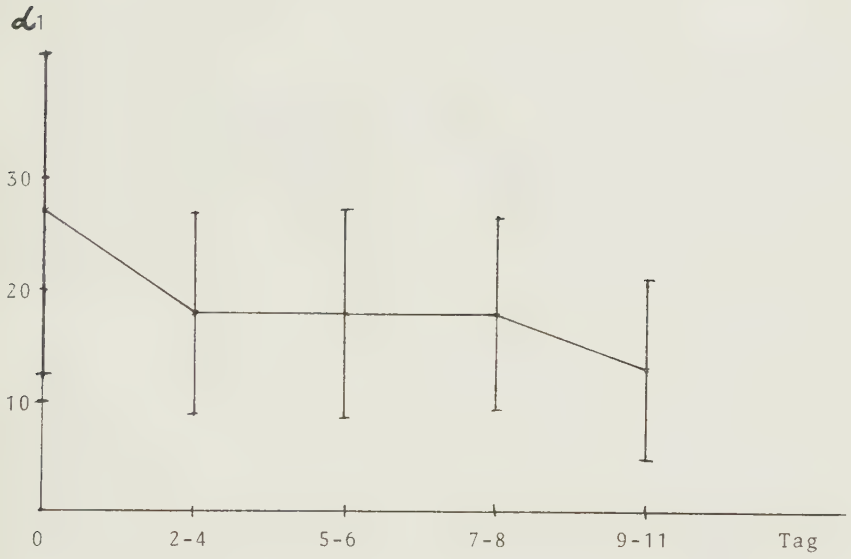



Abb 14. Kollagen-induzierte Aggregation; $\alpha_1$-Winkel

Der $\alpha_2$-Winkel sowie die Tr-Zeit weisen keine wesentliche Veränderung auf (s. Anhang).

## 3.3 ADP-INDUZIERTE AGGREGATION

Die Maximalamplitude (1.Welle) fällt innerhalb der 1.Woche um ca. 30% ab, während der letzte Wert (9.-11. Tag) auf ca. 50% des Nullwertes absinkt (Tab. 6 und Abb. 15).

| Max. Ampl. 1. Welle | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 486,5 | 185,2 | 16 |
| 2.-4. Tag | 333,0 | 99,6 | 16 |
| 5.-6. Tag | 331,0 | 172,0 | 12 |
| 7.-8. Tag | 306,0 | 150,0 | 11 |
| 9.-11.Tag | 239,0 | 160,0 | 11 |

Tabelle 6

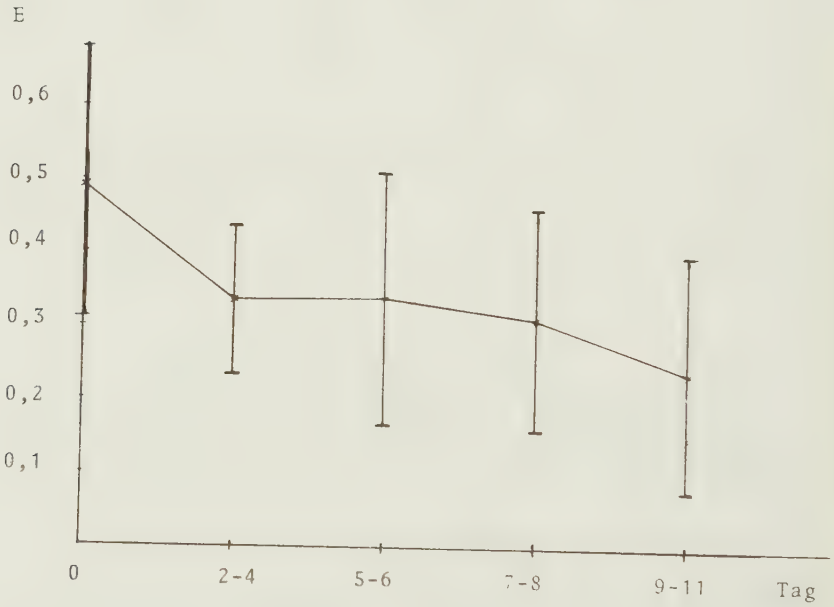



Abb 15. ADP-induzierte Aggregation; Maximalamplitude 1. Welle

Die Desaggregation steigt unmittelbar nach Beginn der Medikamenteneinnahme von 27,8% auf über 70% an und bleibt über die gesamte Versuchsperiode konstant gesteigert (Tab. 7 und Abb. 16).

| Desaggr. | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 27,8 | 30,3 | 16 |
| 2.-4. Tag | 73,0 | 5,5 | 16 |
| 5.-6. Tag | 76,5 | 12,3 | 12 |
| 7.-8. Tag | 75,8 | 19,7 | 11 |
| 9.-11.Tag | 71,8 | 13,6 | 11 |

Tabelle 7

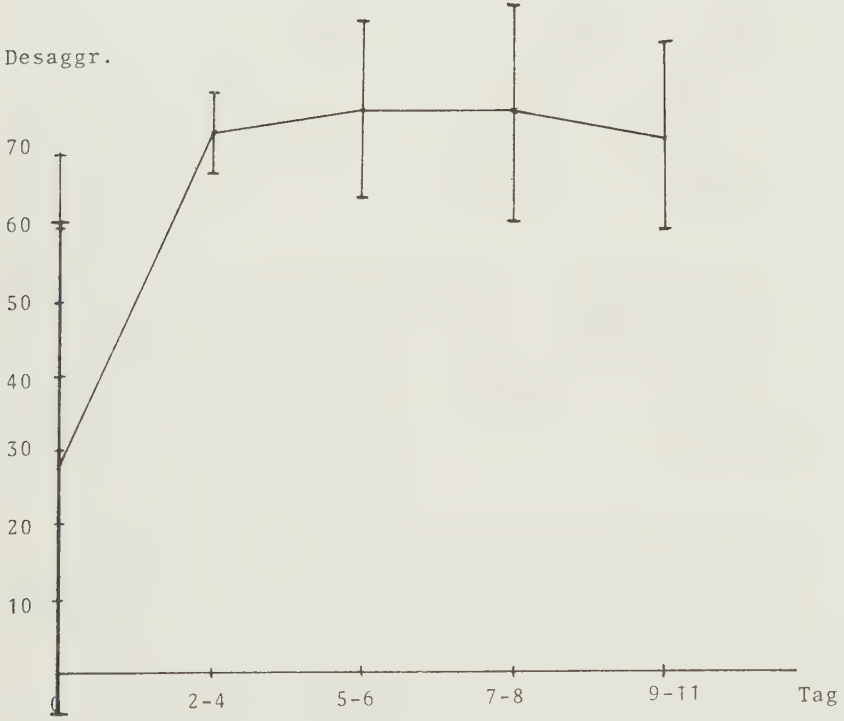



Abb 16. ADP-induzierte Aggregation,Desaggregation

Die $\alpha_2$-Winkel und die Tr-Zeit sind nicht maßgeblich verändert (s. Anhang).

Bezüglich Formwandel, Thrombozytenzahl und Thrombozytenausbreitung läßt sich keine medikamentöse Beeinflussung feststellen (Tab. 8 und 9,sowie Anhang).

| Thrombozytenzahl | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 230 000 | 63 000 | 7 |
| 2.-4. Tag | 217 000 | 49 000 | 8 |
| 5.-6. Tag | 230 000 | 98 000 | 9 |
| 7.-8. Tag | 226 000 | 84 000 | 9 |
| 9.-11.Tag | 222 000 | 69 000 | 8 |

Tabelle 8

| Form - wandel | n | ohne HaF 1' $\bar{x}$ | 1' s | 5' $\bar{x}$ | 5' s | 15' $\bar{x}$ | 15' s | mit HaF 1' $\bar{x}$ | 1' s | 5' $\bar{x}$ | 5' s | 15' $\bar{x}$ | 15' s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 7 | 21 | 7,8 | 21 | 5,5 | 21 | 8 | 96 | 4 | 75 | 19 | 54 | 17 |
| 2.-4.Tg | 9 | 22 | 10 | 21 | 8,5 | 22 | 9 | 95 | 5 | 75 | 11 | 55 | 11 |
| 5.-6.Tg | 9 | 22 | 6 | 19 | 5 | 20 | 7 | 85 | 11 | 62 | 22 | 43 | 19 |
| 7.-8.Tg | 9 | 24 | 16,4 | 22 | 14 | 24 | 16 | 90 | 10 | 68 | 15 | 46 | 14 |
| 9.-11Tg | 8 | 20 | 13,8 | 19 | 12 | 22 | 14 | 89 | 11 | 71 | 20 | 49 | 22 |

Tabelle 9

Ebenso wurden bei folgenden Tests keine Abweichungen festgestellt:

AT III, Faktor VIII, Faktor VIII assoziiertes Antigen, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit (TPZ=Quick-Wert), Thrombinzeit und Thrombincoagulase (Tab. 10 bis 13, sowie Anhang).

| Fakt. VIII | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 92 | 42 | 7 |
| 2.-4. Tag | 120 | 52 | 8 |
| 5.-6. Tag | 94 | 39 | 9 |
| 7.-8. Tag | 94 | 39 | 8 |
| 9.-11.Tag | 95 | 48 | 9 |

Tabelle 10

| Fakt. VIII ass. Antigen | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 131 | 85 | 6 |
| 2.-4. Tag | 99 | 36 | 8 |
| 5.-6. Tag | 90 | 33 | 8 |
| 7.-8. Tag | 159 | 133 | 8 |
| 9.-11.Tag | 144 | 133 | 9 |

Tabelle 11

| PTT | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 39 | 3 | 7 |
| 2.-4. Tag | 38 | 3 | 8 |
| 5.-6. Tag | 39 | 3,7 | 9 |
| 7.-8. Tag | 41 | 3,6 | 9 |
| 9.-11.Tag | 38 | 3,8 | 9 |

Tabelle 12

| AT III | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 27,3 | 5 | 9 |
| 2.-4. Tag | 27,7 | 7,6 | 9 |
| 5.-6. Tag | 28,6 | 4,5 | 9 |
| 7.-8. Tag | 25,8 | 6,2 | 9 |
| 9.-11.Tag | 29,4 | 6 | 9 |

Tabelle 13

Die Plasminogenwerte zeigen einen deutlichen und steten Abfall über die Dauer der Medikamenteneinnahme (Tab. 14 und Abb. 17).

| Plasminogen | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|
| 0 | 115 | 30,2 | 9 |
| 2.-4. Tag | 98,7 | 20,9 | 9 |
| 5.-6. Tag | 93,2 | 6,8 | 9 |
| 7.-8. Tag | 92,4 | 10,4 | 9 |
| 9.-11.Tag | 86 | 9,9 | 9 |

Tabelle 14

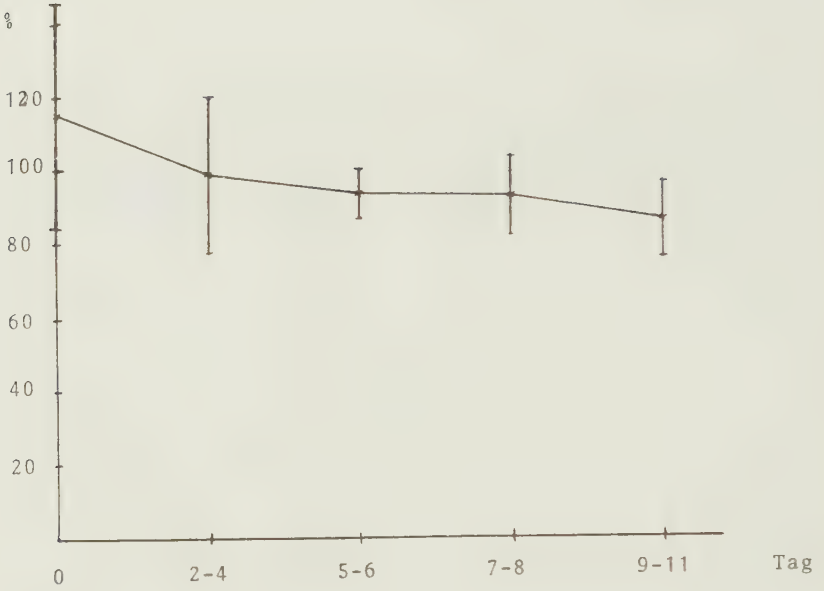



Abb 17. Plasminogen

## 3.4 FIBRINOGEN

Nur bei einem kleinen Teil der Versuchpersonen blieb der Fibrinogengehalt weitgehend konstant. Bei der überwiegenden Mehrheit der Probanden war entweder ein kontinuierlicher Abfall oder zumindest ein vorübergehendes Sinken des Fibrinogengehaltes mit nachfolgendem Wiederanstieg zu verzeichnen ( s. Abb. 18).

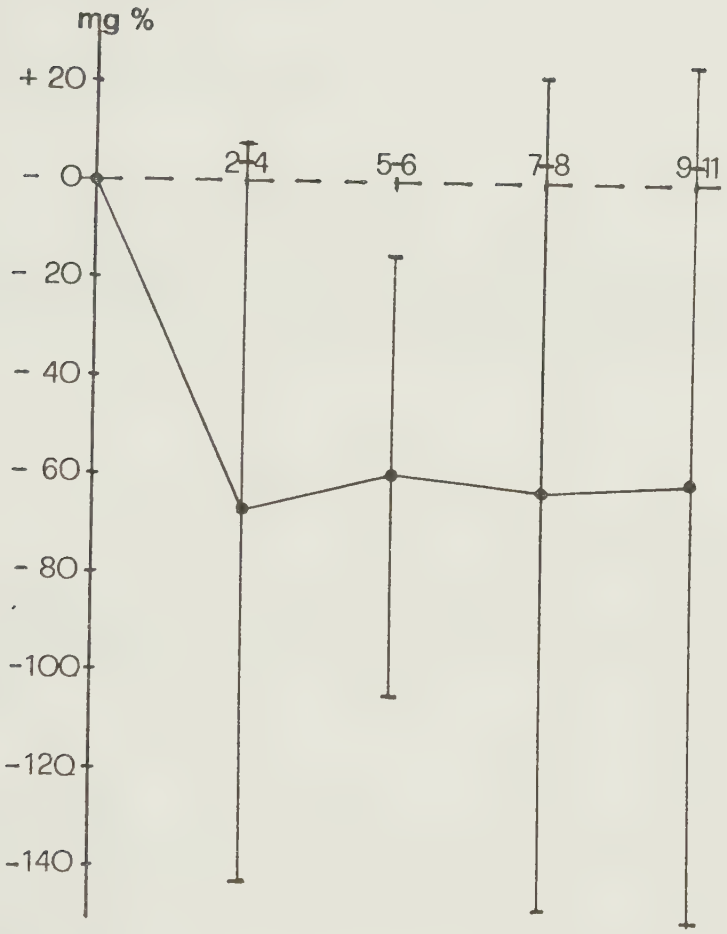



Abb 18. Differenzen des Fibrinogengehaltes

# 4. DISKUSSION

## 4.1 GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Ende der 60-er Jahre ging man davon aus, daß eine enge Korrelation zwischen Plättchenaggregation und Thromboseneigung bestünde. Von der Acetylsalicylsäure war neben ihrer analgetischen und antiphlogistischen Wirkung auch eine Hemmung der Thrombozytenaggregation bekannt. Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen der Salicylate war man im weiteren bestrebt, eine neue Substanz zu entwickeln, die ausschließlich eine Aggregationshemmung bewirkte.

## 4.2 PHARMAKOLOGISCHE STUDIEN

### 4.2.1 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Studien (Godard et al., 1979) wurden mit $^{14}C$ markiertem als auch nicht markiertem Ticlopidin durchgeführt. Die maximale Serumkonzentration von Ticlid wurde nach i. v. bzw. oraler Applikation bei der Ratte und beim Menschen nach ca. zwei Stunden erreicht (2 µg/ml).

### 4.2.2 Modellvorstellungen zum Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus des Ticlopidin ist bislang noch nicht endgültig geklärt. Es existieren jedoch folgende Modellvorstellungen:

In vitro-Tests lassen vermuten, daß Ticlopidin entweder die Plättchenaggregation hemmt und dadurch auch die Fibrinogenbindung beeinflußt, bzw. direkt auf die Bindung wirkt, indem es einen Einfluß auf die spezifische Konfiguration der Thrombozytenmembran hat, die für die normale Fibrinogenbindung erforderlich ist (Lee et al., 1981).

Ticlopidin scheint ebenso wie das Guanosin-Triphosphat auf das Adenylat-Zyklase-System zu wirken, indem es die paarige Untereinheit des Enzyms verändert (Bonne et al., 1981).

Für die Wirkung der Aktivität des Ticlopidin sind weder cAMP noch die Prostaglandinsynthese erforderlich (Bruno et al., 1981).

Ticlopidin oder seine Metaboliten reagieren mit Thrombozyten in vivo, indem sie die Ansprechbarkeit der Plättchen für Prostacycline und eventuell auch für andere Prostaglandine erhöhen. Dieser Effekt

wird möglicherweise durch die Adenylat-Zyklase bewirkt (Johnson u. Heywood, 1979).

## 4.3 BESCHREIBUNG DER TIERVERSUCHE

Folgende Wirkungen wurden von Ticlopidin in Tierversuchen festgestellt:

Der Einfluß auf das zentrale Nervensystem besteht in einer Verlängerung der Schlafdauer bei der Maus bei einer Dosisierung von 3 und 10 mg/kg p. o. (Akashi et al., 1980).

Bei Erhöhung der Dosis auf 100 - 300 mg/kg wurde eine Hemmung der Spontanmotilität festgestellt (Akashi et al., 1980).

Am isolierten Meerschweinchen-Ileum ruft Ticlopidin schwache Kontraktionen hervor (Akashi et al., 1980).

Am M. tibialis anterior des Kaninchens beobachtet man eine Erhöhung der elektrisch provozierten Kontraktion (Akashi et al., 1980).

In hoher Dosierung ( 300 mg/kg) bewirkt Ticlopidin eine Erhöhung der Harn- und Elektrolytausscheidung bei der Ratte (Akashi et al., 1980).

Von den kardio-vaskulären Wirkungen wären zu nennen (Akashi et al., 1980):

Vasodilatation am Kaninchenohr nach intraarterieller Injektion.

Zunahme der Koronar-Arteriendurchblutung nach intraarterieller Applikation.

Rheologische Effekte von Ticlopidin bei der Ratte (30 - 300 mg/kg), ex vivo :

a) Abnahme der Blutviskosität

b) Anstieg der Mikrofiltrierbarkeit ber Erythrozyten

c) Erhöhung der Adenylat-Zyklase in Erythrozytenmembranen (Ono et al., 1981).

Bei experimentell provozierten arteriellen Thrombosen (Kaninchen) nach der Maekava-Methode bewirkte Ticlopidin eine Hemmung der Thrombenbildung (Kobayashi et al., 1981).

## 4.4 BESCHREIBUNG DER BISHER DURCHGEFÜHRTEN KLINISCHEN STUDIEN

Eine Hemmung der Thromboseneigung und eine Verlängerung der Blutungszeit wurde bei mit Ticlopidin behandelten

Hämodialysepatienten festgestellt (Kobayashi et al., 1981).

In einer Doppelblindstudie mit Hämodialysepatienten bewirkte Ticlopidin nur eine geringe Reduzierung des thrombogenetischen Potentials der Dialysemembranen im Vergleich zum Placebo (Crow et al., 1981).

Außerdem konnte durch Ticlopidin eine Hämodialyse ohne Heparinzufuhr durchgeführt werden (Mion et al., 1981).

Bei Patienten mit thrombotischen Verschlüssen während einer Hämodialysebehandlung unterdrückte Ticlopidin die Verstopfung der AV-Shunts (Maeda et al., 1980).

Ticlopidin unterdrückt bei einer Dosis von 100 mg/Tag die Plättchenaggregation und -adhäsivität, es hat jedoch keine Wirkung auf Blutgerinnung und Fibrinolyse (Ebihara et al., 1978).

In einer Untersuchung über die Plättchenfunktion mit Dosen von 300, 600 und 750 mg/Tag bewirkte Ticlopidin eine Verlängerung der Blutungszeit und eine Verkürzung der Plättchenretention (Dosis 300 mg/Tag). Die Maximalamplitude bei der ADP- und Adrenalin-induzierten Aggregation wird bei einer Dosis von 750 mg/Tag reduziert, während kein Einfluß auf die Kollagen-induzierte Aggregation stattfindet. Für die Effektivität von Ticlopidin als Aggregationshemmer erscheint eine Dosis von 300 mg/Tag ausreichend (David et al., 1979).

Ticlopidin hemmt die Plättchenfunktion und verlängert die Blutungszeit bei Patienten mit Aortenprothesen. Außerdem ist es antithrombotisch wirksam bei Patienten mit peripheren Gefäßverschlüssen (Davis et al., 1981).

In einer weiteren Doppelblindstudie bei Patienten mit arteriosklerotischen und venösen peripheren Ulcera zeigte Ticlopidin eine gute Verträglichkeit während der Behandlung und einen therapeutischen Effekt durch die Aggregationshemmung (Bourde et al., 1981).

In einer randomisierten Studie an Patienten mit rupturierten cerebralen Aneurysmen betrug die Mortalität der mit Ticlopidin behandelten Gruppe 12 %, bei der Kontrollgruppe 17 % (Mizukami et al., 1981).

## 4.5 EIGENE BEFUNDE

Bei unseren Untersuchungen haben wir eine progressive Hemmung der Spontanaggregation sowie eine Hemmung der ADP- und Kollagen-induzierten Aggregation festgestellt.

Im Gegensatz zu Aspirin kommt es zu keiner Senkung des Thrombozytenformwandels unter Ticlopidinmedikation. Ticlopidin bewirkt keine Veränderung der Thrombozytenzahl und -ausbreitung. Die Senkung

des Fibrinogens im Blut nach Ticlopidineinnahme scheint an einen hohen Fibrinogenausgangswert gekoppelt zu sein.

# 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß von Ticlopidin in vivo auf die Thrombozytenaggregation, den Formwandel der Plättchen sowie auf verschiedene Gerinnungsfaktoren zu untersuchen. Die Studien wurden an 15 freiwilligen Probanden sowie an einem Patienten durchgeführt. Die zunächst vier Personen verabreichte Dosis von 3x500 mg/die verursachte bei drei Probanden gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen. Deshalb wurde die Dosis auf 2x250 mg/die reduziert. Die Einnahmedauer betrug maximal 11 Tage.

Unter Ticlopidinmedikation kam es zu einer Hemmung der Spontanaggregation sowie der ADP- und kollageninduzierten Plättchenaggregation. Der Formwandel wurde durch Ticlopidin nicht beeinflußt. Die Thrombozytenzahl und -ausbreitung veränderten sich ebenfalls nicht. Bei Probanden mit hohem Fibrinogenausgangswert kam es unter Ticlopidinmedikation zu einem kontinuierlichen Abfall des Fibrinogengehaltes oder zumindest zu einer vorübergehenden Senkung. Die übrigen Gerinnungsfaktoren blieben durch Ticlopidin unbeeinflußt.

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : H. K. — Gruppe: 31 - 40 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation: Kollagen 1 gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 16 | 54 | 6 | 410 | 9 | 57 | 87 | 1 | 790 | -- | 89 | -- | 750 | - | -- |
| 3.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 10 | 34 | 3 | 170 | -- | 86 | 11 | 330 | 430 | 75,8 |
| 5.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 16 | 85 | 1,5 | 460 | 34,8 | 83 | 8 | 280 | 350 | 75 |
| 7.Tag | 3 | -- | >10 | 10 | 0,3 | 17 | 85 | 1,5 | 420 | 42,9 | 81 | -- | 135 | - | 70,4 |
| 9.Tag | 2 | -- | >10 | 10 | 0,2 | 11 | 83 | 1,5 | 300 | 63,3 | 82 | 9 | 160 | 230 | 56,2 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 27 | 26 | 30 | 91 | 79 | 63 | 289 000 | normal |
| 3.Tag | 20 | 25 | 28 | 94 | 66 | 50 | 297 000 | leicht gehemmt |
| 5.Tag | 25 | 18 | 24 | 91 | 62 | 51 | 273 000 | normal |
| 7.Tag | 17 | 15 | 19 | 93 | 59 | 32 | 262 000 | normal |
| 9.Tag | 13 | 11 | 12 | 98 | 70 | 35 | 273 000 | normal |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 89 | 31,4 | 50 | 144 | 41,0 | 100 | 240 | 22,2 | 18,2 |
| 3.Tag | 69 | 32,4 | 62 | 157 | 38,0 | 100 | 225 | 20,0 | 17,8 |
| 5.Tag | 93 | 32,0 | 72 | 112 | 34,8 | 100 | 260 | 20,2 | 17,6 |
| 7.Tag | 88 | 24,6 | 60 | 87 | 42,2 | 100 | 240 | 21,5 | 18,6 |
| 9.Tag | 77 | 27,0 | 72 | 148 | 38,0 | 100 | 210 | 20,4 | 17,2 |

Unverträglichkeiten: Magenbeschwerden, Übelkeit, Kreislaufstörungen

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : P. S. — Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_2$ | $\alpha_1$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 2 | -- | >10 | 20 | 0,2 | 17 | 85 | 2 | 670 | -- | 80 | -- | 125 | - | 48 |
| 3.Tag | 2 | -- | >10 | 20 | 0,2 | 27 | 94 | 1,5 | 600 | -- | 83 | -- | 120 | - | 75 |
| 6.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 14 | 35 | 2,5 | 100 | -- | 82 | - | 150 | - | 60 |
| 8.Tag | 4 | -- | >10 | 20 | 0,4 | 16 | 72 | 1,5 | 140 | 28,6 | 79 | -- | 130 | - | 38,5 |
| 10.Tag | 21 | -- | >10 | 70 | 2,1 | 9 | 55 | 2,0 | 60 | -- | 71 | - | 45 | - | 77,8 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 20 | 23 | 24 | 98 | 80 | 67 | 162 000 | normal |
| 3.Tag | 21 | 20 | 20 | 97 | 80 | 61 | 154 000 | normal |
| 6.Tag | 22 | 20 | 23 | 82 | 61 | 35 | 161 000 | normal |
| 8.Tag | 19 | 22 | 19 | 92 | 81 | 44 | 160 000 | normal |
| 10.Tag | 23 | 25 | 24 | 98 | 88 | 65 | 123 000 | Spontanaggr.,leicht geh. |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 100 | 30,8 | 150 | 168 | 37,0 | 100 | 260 | 21,0 | 16,0 |
| 3.Tag | 90 | 24,6 | 170 | 140 | 37,0 | 100 | 180 | 21,8 | 18,6 |
| 6.Tag | 86 | 25,0 | 130 | 140 | 38,5 | 100 | 180 | 20,2 | 15,6 |
| 8.Tag | 81 | 26,0 | 150 | 168 | 39,8 | 87 | 210 | 21,0 | 17,2 |
| 10.Tag | 81 | 24,0 | 115 | 193 | 34,5 | 100 | 205 | 20,0 | 17,0 |

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : J. Sch.  Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 18 | -- | >10 | 100 | 1,8 | 24 | 86 | 1,5 | 640 | -- | 87 | -- | 490 | - | 67,4 |
| 3.Tag | 5 | -- | >10 | 40 | 0,5 | 11 | 85 | 1,5 | 70 | -- | 87 | -- | 410 | - | 78,1 |
| 6.Tag | 3 | -- | >10 | 20 | 0,3 | 17 | 65 | 2,5 | 150 | 20 | 85 | -- | 330 | - | 84,9 |
| 10.Tag | 4 | -- | >10 | 30 | 0,4 | 12 | 85 | 1,5 | 760 | 4 | 86 | -- | 300 | - | 83,3 |
| 11.Tag | 3 | -- | >10 | 20 | 0,3 | 11 | 46 | 3,0 | 75 | -- | 84 | - | 270 | - | 74,1 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 17 | 16 | 14 | 97 | 69 | 35 | 176 000 | normal |
| 3.Tag | 13 | 11 | 13 | 87 | 64 | 55 | 200 000 | normal |
| 6.Tag | 13 | 12 | 12 | 73 | 56 | 37 | 171 000 | normal |
| 10.Tag | 16 | 12 | 17 | 77 | 62 | 48 | 178 000 | normal |
| 11.Tag | 19 | 16 | 23 | 96 | 90 | 74 | 169 000 | mäßig gehemmt |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 77 | 32,0 | 90 | -- | 40,8 | 65 | 230 | 22,8 | 14,2 |
| 3.Tag | 81 | 30,4 | 72 | 70 | 44,0 | 100 | 200 | 21,6 | 17,0 |
| 6.Tag | 94 | 31,2 | 69 | 55 | 39,2 | 87 | 230 | 22,2 | 15,8 |
| 10.Tag | 75 | 25,0 | - | -- | 44,8 | 95 | 200 | 22,5 | -- |
| 11.Tag | 79 | 24,4 | 72 | 34 | 42,5 | 75 | 180 | 20,5 | 15,0 |

Unverträglichkeiten: Leistungsabfall, Magenbeschwerden

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : K. B. — Gruppe: über 50 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kollagen 1gamma/ml | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 17 | 46 | 6,5 | 300 | 7,0 | 26 | 87 | 1,5 | 720 | -- | 87 | 46 | 580 | 1280 | -- |
| 3.Tag | 3 | -- | >10 | 30 | 0,3 | 29 | 87 | 1,0 | 870 | -- | 87 | 10 | 490 | 630 | 75,5 |
| 5.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 22 | 68 | 2,0 | 240 | 25 | 86 | -- | 420 | - | 78,6 |
| 7.Tag | 3 | -- | >10 | 20 | 0,3 | 22 | 83 | 2,0 | 530 | 15,1 | 87 | -- | 420 | - | 83,3 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF | | | mit HaF | | | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1' | 5' | 15' | 1' | 5' | 15' | | |
| Nullwert | 21 | 21 | 29 | 97 | 77 | 62 | 176 000 | normal |
| 3.Tag | 26 | 25 | 22 | 96 | 73 | 61 | 200 000 | normal |
| 5.Tag | 25 | 24 | 31 | 98 | 82 | 65 | 171 000 | normal |
| 7.Tag | 23 | 19 | 32 | 97 | 62 | 47 | 178 000 | normal |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 107 | 25,0 | 80 | 48 | 39,2 | 100 | 200 | 21,2 | 17,8 |
| 3.Tag | 77 | 25,0 | 150 | 58 | 36,0 | 100 | 225 | 21,2 | 15,8 |
| 5.Tag | 98 | 30,8 | 109 | 68 | 38,5 | 100 | 225 | 19,2 | 18,0 |
| 7.Tag | 102 | 28,6 | 130 | 62 | 39,5 | 100 | 180 | 23,0 | 17,0 |

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : C. W.  Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | -- | -- | - | - | - | 19 | 88 | 1,0 | 600 | -- | 88 | -- | 500 | - | -- |
| 3.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 2 | 30 | 3,5 | 110 | -- | 84 | 8 | 390 | 510 | 71,8 |
| 5.Tag | 2 | -- | >10 | 20 | 0,2 | 10 | 83 | 2,0 | 430 | 23,3 | 83 | 6 | 330 | 420 | 72,7 |
| 6.Tag | 4 | -- | >10 | 30 | 0,4 | 14 | 84 | 1,5 | 490 | 24,5 | 85 | 8 | 300 | 330 | 90,0 |
| 10.Tag | 3 | -- | >10 | 10 | 0,3 | 7 | 85 | 2,0 | 460 | 19,6 | 85 | 12 | 290 | 360 | 86,2 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 25 | 23 | 21 | 87 | 38 | 30 | - | - |
| 3.Tag | 14 | 13 | 25 | 84 | 55 | 36 | 218 000 | leicht gehemmt |
| 5.Tag | 17 | 19 | 19 | 73 | 38 | 24 | 201 000 | normal |
| 6.Tag | 19 | 18 | 21 | 90 | 53 | 28 | 219 000 | normal |
| 10.Tag | 12 | 15 | 12 | 80 | 52 | 26 | 245 000 | leicht gehemmt |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombin-zeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 119 | 33,6 | - | - | - | - | 210 | 20,0 | - |
| 3.Tag | 94 | 45,0 | 190 | 116 | 36,2 | 100 | 285 | 20,0 | 17,5 |
| 5.Tag | 87 | 35,4 | 170 | 116 | 33,2 | 100 | 260 | 20,6 | 16,4 |
| 6.Tag | 105 | 36,6 | 85 | 128 | 38,0 | 87 | 250 | 20,4 | 17,8 |
| 10.Tag | 85 | 41,6 | 115 | 90 | 32,0 | 100 | 260 | 20,4 | 17,2 |

Unverträglichkeiten: Übelkeit, Magenkrämpfe,Kreisl.störungen

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : N. P. — Gruppe: 31 - 40 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Kollagen | | | lgamma/ml | | ADP | $10^{-6}$ M | | |
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | -- | -- | - | - | - | 20 | 84 | 1,5 | 720 | -- | 85 | -- | 590 | - | -- |
| 3.Tag | 1 | -- | >10 | 10 | 0,1 | 19 | 83 | 1,5 | 610 | -- | 84 | 10 | 310 | - | 67,7 |
| 5.Tag | 1 | -- | >10 | 10 | 0,1 | 1 | 83 | 1,0 | 380 | 23,7 | 83 | -- | 140 | - | 100 |
| 6.Tag | 3 | -- | >10 | 30 | 0,3 | 9 | 80 | 1,5 | 320 | 56,3 | 80 | -- | 80 | - | 62,5 |
| 9.Tag | 1 | -- | >10 | 10 | 0,1 | 11 | 78 | 2,0 | 200 | 60,0 | 69 | -- | 50 | - | 60,0 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 20 | 17 | 11 | 100 | 71 | 62 | - | - |
| 3.Tag | 23 | 20 | 11 | 98 | 83 | 60 | 180 000 | normal,Spontanaggregation |
| 5.Tag | 10 | 14 | 17 | 83 | 33 | 20 | 166 000 | leicht gehemmt |
| 6.Tag | 21 | 20 | 22 | 79 | 60 | 48 | 193 000 | normal,gr.u.ries.Thromben |
| 9.Tag | 12 | 14 | 11 | 79 | 48 | 22 | 164 000 | leicht gehemmt |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 129 | 24,6 | - | - | -- | - | 275 | 21,0 | -- |
| 3.Tag | 117 | 25,6 | - | 76 | -- | - | -- | -- | -- |
| 5.Tag | 94 | 25,6 | 72 | 96 | 42,0 | 100 | 210 | 23,0 | 16,8 |
| 6.Tag | 94 | 25,0 | 72 | 87 | 39,5 | 100 | 210 | 20,2 | 16,8 |
| 9.Tag | 80 | 27,0 | 72 | 76 | 37,5 | 63 | 275 | 20,8 | 16,8 |

Unverträglichkeiten: leichte Magenbeschwerden

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : B. H. — Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 2 | -- | >10 | 20 | 0,2 | 8 | -- | >10 | 40 | -- | 86 | 7 | 330 | - | 100 |
| 3.Tag | 2 | -- | >10 | 10 | 0,2 | 20 | 21 | >10 | 30 | 50 | 87 | 6 | 300 | 340 | 86,7 |
| 6.Tag | 2 | -- | >10 | 10 | 0,2 | 28 | -- | >10 | 50 | -- | 85 | -- | 350 | - | 77,1 |
| 9.Tag | 6 | -- | >10 | 20 | 0,6 | 9 | 17 | >10 | 40 | 50 | 85 | -- | 170 | - | 100 |
| 10.Tag | 7 | -- | >10 | 30 | 0,7 | 13 | -- | >10 | 50 | -- | 85 | -- | 210 | - | 90,5 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 9 | 12 | 10 | 97 | 45 | 23 | 219 000 | normal |
| 3.Tag | 16 | 16 | 20 | 96 | 77 | 52 | 203 000 | normal |
| 6.Tag | 15 | 16 | 13 | 72 | 43 | 25 | 187 000 | normal |
| 9.Tag | 15 | 14 | 12 | 68 | 39 | 22 | 183 000 | mäßig gehemmt |
| 10.Tag | 10 | 14 | 17 | 68 | 39 | 30 | 194 000 | mäßig gehemmt |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombin-bincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 103 | 25,0 | 62 | 105 | 40,0 | 75 | 275 | 24,6 | 17,6 |
| 3.Tag | 122 | 25,0 | 76 | 100 | 40,8 | 100 | 225 | 19,0 | - |
| 6.Tag | 83 | 30,6 | 52 | 91 | 41,2 | 100 | 180 | 20,6 | - |
| 9.Tag | 87 | 24,8 | 56 | 246 | 45,6 | 100 | 180 | 20,8 | - |
| 10.Tag | 100 | 30,6 | 56 | 108,2 | 41,6 | 100 | 180 | 19,8 | - |

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : S. H. — Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 14 | 65 | 6,0 | 490 | 11 | 33 | 86 | 1 | 620 | -- | 87 | 50 | 500 | 990 | 40 |
| 3.Tag | 2 | -- | >10 | 15 | 0,2 | 16 | 87 | 1,5 | 900 | 4,4 | 87 | -- | 290 | - | 65,5 |
| 4.Tag | -- | -- | >10 | - | - | 20 | 88 | 1,5 | 840 | -- | 87 | 13 | 310 | 420 | 64,5 |
| 7.Tag | 5 | -- | >10 | 30 | 0,5 | 28 | 88 | 1,5 | 950 | -- | 88 | 11 | 440 | 510 | 84,1 |
| 9.Tag | 1 | -- | >10 | 15 | 0,1 | 7 | 84 | 2 | 470 | 36,2 | 87 | 8 | 420 | 470 | 88,1 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 23 | 19 | 25 | 99 | 89 | 60 | 272 000 | leicht gehemmt |
| 3.Tag | 20 | 18 | 21 | 97 | 88 | 62 | 285 000 | leicht gehemmt |
| 4.Tag | 19 | 17 | 14 | 96 | 87 | 68 | 285 000 | normal |
| 7.Tag | 24 | 21 | 18 | 93 | 80 | 53 | 302 000 | normal |
| 9.Tag | 18 | 15 | 20 | 95 | 75 | 46 | 304 000 | normal |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombinbincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 180 | 18,0 | 60 | 49 | 42,6 | 100 | 240 | 18,6 | - |
| 4.Tag | 115 | 21,4 | 58 | 41 | 45,6 | 100 | 260 | 19,2 | - |
| 7.Tag | 102 | 26,0 | 60 | 45 | 44,8 | 100 | 240 | 22,8 | - |
| 9.Tag | 103 | 13,0 | 56 | 52 | 42,5 | 100 | 240 | 21,8 | - |

Unverträglichkeiten: leichte Übelkeit

Substanz : Ticlopidin Dosis : 2x250 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : Pat. K. Gruppe: über 50 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | PAT III | | | | | Induzierte Aggregation Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | Q | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | %-Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | %-Des-aggr |
| Nullwert | 11 | -- | >10 | 110 | 1,1 | 40 | 87 | 1 | 810 | -- | 88 | 36 | 590 | 1000 | 30,5 |
| 4.Tag | 4 | -- | >10 | 10 | 0,4 | 26 | 59 | 2 | 155 | -- | 87 | -- | 400 | - | 72,5 |
| 6.Tag | 27 | -- | >10 | 200 | 2,7 | 32 | 87 | 1,5 | 880 | 4,5 | 89 | -- | 690 | - | 76,8 |
| 9.Tag | 22 | -- | >10 | 150 | 2,2 | 35 | 80 | 1,5 | 290 | 24,1 | 87 | -- | 500 | - | 52,0 |
| 11.Tag | 13 | -- | >10 | 100 | 1,3 | 33 | 84 | 1,5 | 450 | 31,1 | 86 | -- | 490 | - | 53,1 |
| 33.Tag | 10 | -- | >10 | 70 | 0,7 | 32 | 86 | 1 | 680 | 5,9 | 87 | -- | 480 | - | 68,8 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | Thrombozytenzahl | Ausbreitung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 38 | 32 | 35 | 99 | 83 | 62 | 321 000 | mäßig gehemmt |
| 4.Tag | 50 | 43 | 44 | 99 | 75 | 55 | - | leicht gehemmt |
| 6.Tag | 30 | 29 | 29 | 98 | 93 | 61 | 564 000 | normal |
| 9.Tag | 70 | 63 | 69 | 100 | 78 | 70 | 284 000 | mäßig gehemmt |
| 11.Tag | 55 | 48 | 58 | 94 | 91 | 73 | 303 000 | leicht gehemmt |
| 33.Tag | 54 | 51 | 48 | 73 | 59 | 60 | 245 000 | normal |

| Zeitpunkt Blutentnahme | Plasminogen % | AT III mg/100ml | Fakt. VIII % | Fakt. VIII assoz. Antig. % | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6E/ml sec | Thrombincoagulase sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 132 | 25,0 | 150 | 272 | 33,0 | 95 | 500 | 20,8 | 22,0 |
| 4.Tag | 123 | 19,6 | 125 | -- | 37,5 | 100 | 260 | 21,0 | 22,4 |
| 6.Tag | 102 | 21,0 | 115 | -- | 40,0 | 100 | 360 | 21,4 | - |
| 9.Tag | 97 | 29,0 | 140 | 448 | 41,0 | 95 | 260 | 20,2 | - |
| 11.Tag | 100 | 31,0 | 200 | 448 | 36,5 | 100 | 360 | 20,8 | - |
| 33.Tag | 91 | 24,0 | 135 | 162 | 37,6 | 100 | 240 | 18,2 | - |

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 2x250 mg/Tag

Name : C. K.  Gruppe: 31 - 40 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Desaggr | Kollagen 1gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Desaggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Desaggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 73 | 23 | 170 | 220 | 11,8 | 31 | 85 | 1 | 640 | -- | 85 | -- | 370 | - | 70,3 |
| Nullwert | 76 | 47 | 230 | 250 | 13,0 | 35 | 85 | 1,5 | 630 | -- | 87 | 23 | 530 | 1020 | 11,3 |
| 2.Tag 2h nach 1.Einn. | -- | -- | - | - | - | 18 | 85 | 2 | 590 | -- | 85 | -- | 280 | - | 64,3 |
| 8.Tag 2h nach 1.Einn. | -- | -- | - | - | - | -- | -- | - | - | -- | 86 | -- | 460 | - | 91,3 |
| 19.Tag 2h nach 1.Einn. | 70 | 27 | 160 | 250 | 18,8 | 29 | 84 | 1,5 | 530 | 13,2 | 86 | -- | 350 | - | 77,1 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37° C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 17 | 18 | 17 | 98 | 96 | 76 | 25 | 41 | 100 | 210 | 21 |
| 2.Nullwert | 26 | 15 | 24 | 98 | 95 | 87 | 28,8 | 39 | 100 | 200 | 20 |
| 2.Tag 2h nach 1.Einnahme | 20 | 17 | 16 | 94 | 76 | 56 | -- | -- | - | -- | - |
| 8.Tag 2h nach 1.Einnahme | 17 | 16 | 18 | 97 | 82 | 60 | -- | 37 | 80 | 275 | 21 |
| 19.Tag 2h nach 1.Einnahme | 27 | 35 | 24 | 99 | 95 | 51 | -- | -- | - | -- | - |

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 2x250 mg/Tag

Name : N. B.  Gruppe: 31 - 40 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Wle | Ma 2. Wle | % Des-aggr | Kollagen 1gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Des-aggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Des-aggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 68 | -- | 130 | - | 30,7 | 27 | 87 | 1,5 | 730 | -- | 84 | -- | 200 | - | 85,0 |
| Nullwert | 51 | -- | 80 | - | -- | 16 | 87 | 1,5 | 860 | -- | 84 | -- | 210 | - | 80,9 |
| 2.Tag 2h nach 1.Einn. | 51 | -- | 80 | - | -- | 14 | 87 | 1,5 | 850 | -- | 87 | -- | 310 | - | 83,8 |
| 7.Tag 2h nach 1.Einn. | 61 | -- | 110 | - | - | 23 | 87 | 1,5 | 870 | -- | 87 | -- | 300 | - | 103 |
| 10.Tag vor 1.Einn. | 73 | -- | 160 | - | 18,7 | 33 | 49 | 2 | 90 | -- | 86 | -- | 190 | - | 84,2 |
| 10.Tag 2h nach 1.Einn. | 64 | -- | 150 | - | -- | 32 | 62 | 2,5 | 130 | 30,7 | 86 | -- | 190 | - | 78,9 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 27 | 17 | 20 | 92 | 90 | 50 | 27,8 | 36 | 100 | 300 | 18 |
| 2.Nullwert | 12 | 17 | 13 | 99 | 95 | 59 | -- | -- | - | -- | - |
| 2.Tag 2h nach 1.Einnahme | 23 | 19 | 17 | 98 | 93 | 42 | 30,2 | 35 | 100 | 365 | 20 |
| 7.Tag 2h nach 1.Einnahme | 20 | 18 | 19 | 94 | 89 | 49 | 26,8 | 34 | 100 | 365 | 20 |
| 10.Tag vor 1.Einnahme | 19 | 22 | 18 | 97 | 75 | 44 | 33 | 35 | 100 | 360 | 18 |
| 10.Tag 2h nach 1.Einnahme | 15 | 12 | 20 | 94 | 87 | 70 | 33 | 35 | 100 | 300 | 18 |

Substanz : Ticlopidin

Name : C. G.

Dosis : 6 Tage 3x500 mg/Tag
danach 3x250 mg/Tag
Gruppe: 11 - 20 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M | | | | | Kollagen 1gamma/ml | | | | | ADP $10^{-6}$ M | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Wle | Ma 2. Wle | % Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Des-aggr | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Des-aggr |
| Nullwert | 66 | 11 | 120 | 150 | -- | 43 | 87 | 1,5 | 740 | -- | 88 | -- | 720 | - | -- |
| Nullwert | 67 | 38 | 120 | 280 | -- | 50 | 88 | 1 | 840 | -- | 87 | -- | 770 | - | -- |
| 2.Tag 2h nach 1.Einn. | 43 | -- | 60 | - | -- | 13 | 51 | 2 | 70 | 28,6 | 83 | -- | 280 | - | 67,8 |
| 6.Tag 2h nach 1.Einn. | 69 | 8 | 120 | 160 | - | 25 | 86 | 1,5 | 590 | 8,5 | 85 | -- | 210 | - | 95,2 |
| 12.Tag vor 1.Einn. | 44 | -- | 70 | - | -- | 15 | 52 | 2 | 50 | -- | 79 | -- | 90 | - | 66,6 |
| 12.Tag 2h nach 1.Einn. | 40 | -- | 70 | - | -- | 28 | 81 | 1,5 | 350 | 42,9 | 76 | -- | 60 | - | 33,3 |
| 14.Tag vor 1.Einn. | 57 | -- | 100 | - | -- | 23 | 87 | 1 | 710 | -- | 73 | -- | 600 | - | 83,3 |
| 14.Tag 2h nach 1.Einn. | 53 | -- | 100 | - | -- | 32 | 86 | 1,5 | 610 | -- | 83 | -- | 130 | - | 69,2 |

- Fortsetzung nächste Seite -

Substanz : Ticlopidin

Dosis : 6 Tage 3x500 mg/Tag
danach 3x250 mg/Tag

Name : C. G.

Gruppe: 11 - 20 Jahre

(Fortsetzung)

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 17 | 15 | 16 | 92 | 61 | 30 | 23,4 | 32 | 100 | 365 | 18 |
| 2.Nullwert | 20 | 13 | 20 | 92 | 60 | 32 | 26,8 | 32 | 100 | 325 | 18 |
| 2.Tag 2h nach 1.Einnahme | 17 | 15 | 15 | - | - | - | 27,0 | -- | - | -- | - |
| 6.Tag 2h nach 1.Einnahme | 18 | 21 | 20 | - | - | - | 29,6 | 32 | 100 | 325 | 17 |
| 12.Tag vor 1.Einnahme | 16 | 15 | 19 | 95 | 68 | 49 | 26,4 | 30 | 100 | 275 | 20 |
| 12.Tag 2h nach 1.Einnahme | 17 | 16 | 14 | 96 | 85 | 41 | 32,1 | 35 | 100 | 300 | 18 |
| 14.Tag vor 1.Einnahme | 25 | 17 | 21 | 99 | 90 | 54 | 27,8 | 37 | 95 | 325 | 18 |
| 14.Tag 2h nach 1.Einnahme | 22 | 15 | 17 | 99 | 84 | 63 | 26,8 | 35 | 90 | 300 | 18 |

Substanz : Ticlopidin — Dosis : 3x500 mg/Tag
Entnahme : 2 h nach 1. Einnahme
Name : O. B. — Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Wle | Ma 2. Wle | % Des-aggr | Kollagen 1gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Des-aggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Des-aggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | -- | -- | - | - | -- | 37 | 88 | 1 | 870 | -- | 88 | -- | 920 | - | -- |
| Nullwert | 77 | 71 | 210 | 510 | 19,1 | 25 | 84 | 1,5 | 540 | -- | 85 | -- | 330 | - | 72,7 |
| 2.Tag | 82 | 79 | 300 | 810 | 46,7 | 29 | 88 | 1 | 840 | -- | 88 | -- | 770 | - | -- |
| 6.Tag | 82 | 73 | 320 | 720 | 21,9 | 16 | 86 | 1,5 | 680 | 8,8 | 88 | -- | 560 | - | -- |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37° C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 25 | 24 | 24 | 83 | 64 | 43 | 35,0 | 38 | 100 | 325 | 25 |
| 2.Nullwert | 20 | 16 | 17 | 82 | 48 | 39 | 32,0 | 40 | 95 | 225 | 20 |
| 2.Tag | 20 | 19 | 19 | 92 | 69 | 44 | 32,0 | 36 | 100 | 180 | 20 |
| 6.Tag | 28 | 26 | 26 | 97 | 86 | 66 | 33,0 | 33 | 100 | 360 | 18 |

Unverträglichkeiten:
- starke Übelkeit
- Magenkrämpfe

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 3x500 mg/Tag

Name : D. M.  Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Wle | Ma 2. Wle | % Des-aggr | Kollagen 1gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Des-aggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Des-aggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | -- | -- | - | - | -- | 34 | 87 | 1 | 830 | -- | 88 | -- | 780 | - | -- |
| Nullwert | 74 | 88 | 170 | 770 | 41,2 | 15 | 87 | 1,5 | 850 | -- | 88 | -- | 800 | - | -- |
| 2.Tag 2h nach 1.Einn. | 74 | 81 | 170 | 740 | 41,2 | 7 | 88 | 1 | 820 | -- | 88 | -- | 700 | - | -- |
| 6.Tag 2h nach 1.Einn. | 78 | 50 | 250 | 200 | 28 | 27 | 86 | 1,5 | 720 | 15,3 | 83 | -- | 160 | - | 68,7 |
| 9.Tag vor 1.Einn. | 79 | 71 | 280 | 410 | 25 | 39 | 86 | 1,5 | 720 | 8,3 | 85 | -- | 350 | - | 82,9 |
| 9.Tag 2h nach 1.Einn. | 68 | 13 | 140 | 140 | 28,6 | 26 | 80 | 1,5 | 260 | 65,4 | 83 | -- | 190 | - | 100 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | mit HaF 15' | 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 25 | 19 | 18 | 88 | 65 | 40 | 26,0 | 31 | 100 | 390 | 21 |
| 2.Nullwert | 17 | 18 | 24 | 92 | 57 | 32 | 33,0 | 37 | 100 | 275 | 21 |
| 2.Tag 2h nach 1.Einnahme | 20 | 25 | 24 | 98 | 99 | 66 | 29,2 | -- | - | -- | - |
| 6.Tag 2h nach 1.Einnahme | 20 | 20 | 18 | 99 | 98 | 72 | 28,1 | 38 | 100 | 210 | 18 |
| 9.Tag vor 1.Einnahme | 25 | 29 | 25 | 99 | 96 | 69 | 31,2 | 37 | 100 | 300 | 18 |
| 9.Tag 2h nach 1.Einnahme | 21 | 16 | 20 | 97 | 89 | 61 | 34,2 | 38 | 100 | 275 | 18 |

Substanz : Ticlopidin Dosis : 2x250 mg/Tag

Name : V. D. Gruppe: 11 - 20 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5 \times 10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Desaggr | Kollagen 1 gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Desaggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Desaggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | 75 | 64 | 210 | 650 | -- | 11 | 87 | 1 | 700 | -- | 87 | 49 | 510 | 1190 | -- |
| Nullwert | 50 | 36 | 90 | 310 | -- | 25 | 86 | 2 | 670 | -- | 88 | -- | 650 | - | -- |
| 2.Tag nach Abs. d.Medik. | 65 | 12 | 140 | 190 | -- | -- | 87 | 1 | 580 | -- | 87 | -- | 560 | - | -- |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 24 | 22 | 24 | 92 | 74 | 64 | -- | -- | - | -- | - |
| 2.Nullwert | 17 | 17 | 18 | 95 | 79 | 38 | -- | -- | - | -- | - |
| 2.Tag nach Abs. d.Medikam. | 22 | 23 | 23 | 93 | 76 | 60 | -- | -- | - | -- | - |

Unverträglichkeiten:
- starke Übelkeit
- Magenbeschwerden
- Hitzewallungen
- Diarrhoe

Substanz : Ticlopidin  Dosis : 2x500 mg/Tag

Name : H. D.  Gruppe: 21 - 30 Jahre

| Zeitpunkt Blutentnahme | Induzierte Aggregation: Adrenalin $5x10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Wle | Ma 2. Wle | % Des-aggr | Kollagen 1gamma/ml $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Tr | Ma | % Des-aggr | ADP $10^{-6}$ M $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | Ma 1. Welle | Ma 2. Welle | % Des-aggr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nullwert | -- | -- | - | - | -- | 26 | 87 | 2 | 650 | -- | 85 | -- | 310 | - | 77,4 |
| Nullwert | -- | -- | - | - | -- | 34 | 84 | 2 | 580 | -- | 87 | -- | 330 | - | 75,7 |
| 2.Tag nach Abs. d.Medik. | -- | -- | - | - | -- | 19 | 72 | 2 | 90 | 33,3 | 70 | -- | 60 | - | 66,6 |

| Zeitpunkt Blutentnahme | % Formwandel bei 37°C ohne HaF 1' | 5' | 15' | mit HaF 1' | 5' | 15' | AT III mg/100 ml | PTT sec | TPZ % | Fibrinogen mg% | Thrombinzeit 6 E/ml sec |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Nullwert | 24 | 24 | 23 | 62 | 52 | 35 | -- | -- | - | -- | - |
| 2.Nullwert | 34 | 30 | 30 | 66 | 51 | 33 | -- | -- | - | -- | - |
| 2.Tag nach Abs. d.Medikam. | 25 | 24 | 24 | 94 | 58 | 28 | -- | -- | - | -- | - |

Unverträglichkeiten: starke Kopfschmerzen

## 7. LITERATURVERZEICHNIS


A. Akashi, K. Tamura, M. Hirohashi, K. Watanabe, A. Kasahara

Pharmacological Studies on Ticlopidin, a New Platelet Aggregation Inhibitor

Part I: Cardiovascular effects

Arzneimittel-Forschung/Drug. Res 30 (I), 409 - 414 (1980)

A. Akashi, T. Hashizume, M. Tanaka, S. Naka, M. Hirohashi, Y. Kasai, T. Sakurai, K. Watanabe, M. Tsubokawa, A. Kasahara

Pharmacological Studies on Ticlopidin, a New Platelet Aggregation Inhibitor

Part II: General pharmacological properties

Arzneimittel-Forschung 30 (I), Nr. 3, 415 - 419 (1980)

C. Bonne, B. Martin, F. Regnault

Potentiation of anti-aggregating prostaglandines by Ticlopidin

Thrombos. Haemostas., 46, 67 (Abstr.), (1981)

C. Bourde, E. Eschwege, M. Verry

Controlled clinical trial of an anti-aggregating agent, Ticlopidin, in vascular ulcers of the leg.

Thrombos. Haemostas., 46, 91 (Abstr.), (1981)

K. Breddin

Primär- und Sekundärprävention bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen: Antikoagulatien oder Plättchenfunktionshemmer ?

Hämostaseologie, 1, 55-65, (1981)

J. J. Bruno, D. Yang, L. A. Taylor, C. Feamster

Role of platelet cAMP and prostaglandin synthesis in platelet aggregation inhibitor by Ticlopidin hydrochloride.

Thrombos. Haemostas., 46, 66 (Abstr.), (1981)

M. J. Crow, D. R. Donaldson, T. G. Roberts, A. M. Davison, S. M. Rajah

Antiplatelet drugs in haemodialysis.

Thrombos. Haemostas., 46, 318 (Abstr.), (1981)

J. L. David,F. Monfort,
F. Herion,R. Raskinet

Compared Effects of Three Dose-Levels of Ticlopidin on Platelet Function in Normal Subjects

Thrombosis Research 14,35 - 40 (1979)

J. A. Davies,H. Tindall,
R. C. Paton,R. L. Doig,
R. C. Kester,G. P. McNicol

Platelet survival in patience with aortic dacron protheses treated with Ticlopidin.

Thrombos. Haemostas.,46,289(Abstr.),(1981)

A. Ebihara,N. Aoki
N. Yoshida,M. Sano,
K. Matsubayashi,T. Suzuki

Clinical Pharmacology of a New Antithrombotic Agent, Ticlopidin

Jap. J. Clin. Pharmacol.,9,(4), 395 - 402 (1978)

D. J. Ellis,R. L. Roe,
J. J. Bruno,B. J. Cramston,
M. M. Spadden

The effect of Ticlopidinhydrochloride on bleeding time and platelet function in man.

Thrombos. Haemostas.,46,176(Abstr.),(1981)

J. S. Fleming,B. T. Cornish,
J. O. Buchanan,J.P. Buyinski

The interaction of platelet active drugs with prostcyclin in vitro and against biolaser induced intravascular thrombosis

Thrombos. Haemostas.,46,264(Abstr.),(1981)

Ph. Godard,R. Zini,
A. Metay,J.-P. Tillement

The Fate of Ticlopidin in the Organism II. Distribution and Elimination of Ticlopidin C after a Single Oral Administration in the Rat.

European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Nr. 3, 133 - 138 (1979)

| | |
|---|---|
| Ph. Godard | The Fate of Ticlopidin in the Organism. I. Distribution and elimination of Ticlopidin 14 C after a single intravenous injection in the rat.<br><br>Eur. Journ. of Drug Metabolism and Pharmaco-kinetics, Nr. 2, 67 - 71 (1978) |
| M. Johnson,J. B. Heywood | Possible mode of action of Ticlopidin: A novel inhibitor of platelet aggregation<br><br>Thrombos. Haemostas.,42,367,(1979) |
| K. Kobayashi,N. Shimizu | Antithrombotic therapy with Ticlopidin in chronic renal failure patients on maintenance haemodialysis (2)<br><br>IGAKU NO AYUMI, 112, 294 - 308, (1980) |
| N. Kobayashi,H. Tsukada,<br>M. Takada,H. Tanaka,<br>H. Gonmory,T. Maekawa | The effect of a large of aspirin, ticlopidin, and thromboxane A synthetase inhibitors on experimental arterial thrombosis.<br><br>Thrombos. Haemostas.,46,66(Abstr.),(1981) |
| H. Lee,R. C. Paton,C. Ruan | The in vitro effect of Ticlopidin on fibrinogen and factor VIII binding to human platelets.<br><br>Thrombos. Haemostas.,46,67(Abstr.),(1981) |
| K. Maeda,M. Usuda,<br>Sh. Kawaguchi,T. Shinzato,<br>A. Saito,K. Ohta,<br>K. Kobayashi,Sh. Ohbayashi<br>M. Narita | Effects of Ticlopidin on Thrombotic Obstruction of A-V Shunts and on Dialysance of Artificial Kidneys<br><br>Artificial organs, 4, 30 - 33 (1980) |
| C. Mion,G. Chong,<br>Q. V. Nguyen | Haemodialysis without heparin, a possible benefit from the use of Ticlopidin (TCP) in end stage renal disease haemodialysis (HD) patients.<br><br>Thrombos. Haemostas.,46,262(Abstr.),(1981) |

C. Mizukami,H. Kikuchi, H. Ono,M. Taneda

Randomized study of Ticlopidin on cerebral vasospasm following ruptured aneyrism.

Thrombos. Haemostas.,46,307(Abstr.),(1981)

K. P. Murphy.M. K. Dewanjee, V. Fuster,P. Didisheim, M. P. Karre

Effect of Ticlopidin on platelet deposition in GORE-TEX and antologons vein crafts.

Thrombos. Haemostas.,46,175(Abstr.),(1981)

S. Ono,S. Ashida,Y. Abiko

Haemorheological effect of Ticlopidin in rats.

Thrombos. Haemostas.,46,176(Abstr.),(1981)

A. L. Willis,J. M. Fisher, D. Donegan,D. L. Smith

Antiplatelet effects of Ticlopidin are not diminished by EFA deficiency or indomethazin administration.

Thrombos. Haemostas.,46,176(Abstr.),(1981)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann wolfgang Goethe- Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

ÜBER DIE WIRKUNG VON TICLOPIDIN AUF THROMBOZYTENFUNKTION UND BLUTGERINNUNG

in der Abteilung für Angiologie des Zentrums der Inneren Medizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Breddin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Neu-Isenburg, 10.9.82 W. Pfaff

Lebenslauf

| | |
|---|---|
| 21.2.47 | geb. in Neu-Isenburg |
| 3/53 - 3/57 | Volksschule in Neu-Isenburg |
| 4/57 - 4/64 | Goethe-Gymnasium in Neu-Isenburg (mittlere Reife) |
| 8/64 - 2/66 | Klinger-Wirtschaftsgymnasium in Frankfurt (Abgang in Klasse 13 ohne Abitur) |
| 3/66 - 6/68 | Ausbildung und Tätigkeit als Programmierer |
| 7/68 - 12/69 | Bundeswehr |
| 2/70 - 12/73 | Tätigkeit als Programmierer |
| 1/71 - 6/74 | Abendgymnasium in Neu-Isenburg (Abitur) |
| 10/74 - 3/75 | 1 Semester Informatik an der Th Darmstadt |
| 4/75 | Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Frankfurt |
| 3/76 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner |
| 4/76 | Zusätzlicher Beginn des Studiums der Humanmedizin |
| 3/77 | Ärztliche Vorprüfung |
| 4/77 | Zahnärztliche Vorprüfung |
| 12/79 | Zahnärztliche Prüfung und Bestallung als Zahnarzt |
| 8/80 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 3/82 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 4/82 | Promotion zum Dr. med. dent. |

W. Pfaff

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353